

BLUTDRUCK UND SERUMIONOGRAMM
BEIM RENOVASKULÄREN HYPERALDOSTERONISMUS

von

KARL MAYER

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

BLUTDRUCK UND SERUMIONOGRAMM
BEIM RENOVASKULÄREN HYPERALDOSTERONISMUS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

KARL MAYER
aus Mainz

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. L. Diethelm

Referent: Professor Dr. S. Hänze

Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1968

Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

MEINER MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I.	Einleitung	1
II.	Die Mutter	2
III.	Die Kindheit	3
IV.	Die Jugend	4
V.	Die Ehe	5
VI.	Die Eltern	6
VII.	Die Geschwister	7
VIII.	Die Freunde	8
IX.	Die Feinde	9
X.	Die Tugenden	10
XI.	Die Laster	11
XII.	Die Tugendlehre	12
XIII.	Die Lasterlehre	13
XIV.	Die Tugendlehre	14
XV.	Die Lasterlehre	15
XVI.	Die Tugendlehre	16
XVII.	Die Lasterlehre	17
XVIII.	Die Tugendlehre	18
XIX.	Die Lasterlehre	19
XX.	Die Tugendlehre	20
XXI.	Die Lasterlehre	21
XXII.	Die Tugendlehre	22
XXIII.	Die Lasterlehre	23
XXIV.	Die Tugendlehre	24
XXV.	Die Lasterlehre	25
XXVI.	Die Tugendlehre	26
XXVII.	Die Lasterlehre	27
XXVIII.	Die Tugendlehre	28
XXIX.	Die Lasterlehre	29
XXX.	Die Tugendlehre	30
XXXI.	Die Lasterlehre	31
XXXII.	Die Tugendlehre	32
XXXIII.	Die Lasterlehre	33
XXXIV.	Die Tugendlehre	34
XXXV.	Die Lasterlehre	35
XXXVI.	Die Tugendlehre	36
XXXVII.	Die Lasterlehre	37
XXXVIII.	Die Tugendlehre	38
XXXIX.	Die Lasterlehre	39
XL.	Die Tugendlehre	40
XLI.	Die Lasterlehre	41
XLII.	Die Tugendlehre	42
XLIII.	Die Lasterlehre	43
XLIV.	Die Tugendlehre	44
XLV.	Die Lasterlehre	45
XLVI.	Die Tugendlehre	46
XLVII.	Die Lasterlehre	47
XLVIII.	Die Tugendlehre	48
XLIX.	Die Lasterlehre	49
L.	Die Tugendlehre	50



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Renin-Angiotensin-System	2
Bildungsort von Renin	2
Stimulation der Reninsekretion	3
Renin und renovaskuläre Hypertonie	3
Antihypertensive Wirkung des Nierenmarkes	4
Angiotensinwirkung	4
III. Aldosteron	5
Beeinflussung der Aldosteronsekretion	5
Renin-Angiotensin-System und renovaskuläre Hypertonie	6
IV. Elektrolyte und Gefäße	7
V. Klinisches Bild des Hyperaldosteronismus	8
VI. Problem und Fragestellung	12
VII. Definitionen und Kriterien bei der Zusammenstellung der Patienten	12
VIII. Ergebnisse	18
IX. Diskussion	32
Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Ergebnisse	32
Verlaufsform des renovaskulären Hyperaldosteronismus	33
Gesichtspunkte für eine Differentialdiagnose zwischen primärem und renovaskulärem Hyperaldosteronismus	37
X. Zusammenfassung	38
XI. Literaturverzeichnis	39

I. EINLEITUNG

Die Hypertonie ist eine sehr häufig vorkommende Erkrankung, vermutlich die häufigste des Menschen überhaupt. Man kann primäre von sekundären Hypertonieformen unterscheiden; bei der primären Hypertonie fehlt eine eindeutig feststellbare Ursache, sie wird deshalb auch als "essentiell" bezeichnet. Bei den sekundären Hypertonieformen sind die Ursachen für die Blutdrucksteigerung bekannt (z.B. Phäochromozytom). Aus den vielen sekundären Hypertonieformen wird in dieser Arbeit der renovaskuläre Hypertonus herausgegriffen.

Systematische Versuche an Hunden führten GOLDBLATT (1934) zu der Erkenntnis, daß eine Nierenarterienabklemmung zur Hypertonie führt und zur ständigen Aufrechterhaltung eines erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckes ausreicht. Als BOYD und LEWIS (1938) dann eine Nierenarterienstenose als Ursache einer Hypertonie beim Menschen erkannten, war damit ein neues Krankheitsbild von der essentiellen Hypertonie abgrenzbar. Die erhöhte vasopressorische Aktivität, die man in solchen Fällen in den Nierenextrakten fand, machte man für die Hypertonie verantwortlich.

J. W. CONN beschrieb dann 1955 das Syndrom des primären Hyperaldosteronismus mit einem Adenom der Nebennierenrinde. Damit wurde ein weiterer endokriner Einfluß auf den Blutdruck unter Beweis gestellt. Krankheitsbilder, bei denen extraadrenale Veränderungen zu einer Stimulierung der Aldosteronsekretion führen, bezeichnete CONN als sekundären Hyperaldosteronismus. Dazu gehören in erster Linie die Oedemkrankheiten. WRONG beschrieb 1957 erstmals einen Hyperaldosteronismus bei Nierenarterienstenose, der histologisch normale Nebennieren aufwies und durch subtotale Adrenalektomie und Nephrektomie der betroffenen Niere geheilt werden konnte. Ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Nierenarterienstenose und Hyperaldosteronismus, die meist beide mit einer Hypertonie einhergehen, war von Tierexperimenten her nur zu vermuten.

II. RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM

Bildungsort von Renin

Schon 1898 konnte von TIGERSTEDT und BERGMAN eine vasopressorische Wirkung des Renins in Kaninchennierenextrakt indirekt nachgewiesen werden. Man hat gute Gründe anzunehmen, daß Renin in dem juxtaglomerulären Apparat gebildet wird. Nach der klassischen Beschreibung von GOORMAGHTIGH (1945) handelt es sich dabei um die juxtaglomerulären Zellen und die Macula densa. Die juxtaglomerulären Zellen sind nach GOORMAGHTIGH Epitheloidzellen in der Wand der afferenten Arteriole kurz vor Eintritt derselben in das Glomerulum, während die Macula densa eine besonders strukturierte Zellgruppe innerhalb des distalen Tubulus contortus darstellt, entweder unmittelbar an die juxtaglomerulären Zellen angrenzend oder durch das Polkissen davon getrennt. Durch den juxtaglomerulären Apparat wird eine enge Verbindung zwischen dem Vas afferens und dem distalen Konvolut des Nephrons hergestellt. THURAU (1966) konnte aufgrund von Rattenversuchen eine Theproe entwickeln, die dem Renin-Angiotensin-System eine Natrium konservierende Eigenschaft zuspricht, wobei die Macula densa die Na^+ -Konzentration des distalen Nephrons den juxtaglomerulären Zellen mitteilen soll und so auf die Reninsekretion einwirkt.

Obwohl BING und WIBERG (1958) die Macula densa als Bildungsstätte des Renins ansehen, haben eindrucksvolle Versuche von HARTHOFT (1964) mit der Fluoreszenzantikörpertechnik gezeigt, daß nach Immunisierung das Antirenin, das von Hunden gebildet wurde, in den juxtaglomerulären Zellen des Kaninchens abgelagert wird. Die Spezifität wurde vorher erhöht, indem die Antikörper, die sich natürlich auch gegen Nierengewebe gebildet haben, von Kaninchennieren mit geringerem Reningehalt absorbiert wurden. Dem Granulagehalt der juxtaglomerulären Zellen parallel verhielt sich die Aktivität der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in der Macula densa (68).

Renin stellt ein Enzym dar, das ein α_2 -Globulin über eine Zwischenstufe in das vasoaktive Polypeptid Angiotensin II überführt. Neben der vasokonstriktorischen Wirkung besitzt das Angiotensin II noch eine aldosteronstimulierende Wirkung. Die Konzentration an Angiotensin II, die zu einer Aldosteronsekretionssteigerung führt, liegt nach Versuchen von CARPENTER und Mitarb. (1961) beim Menschen um das 2-10-fache niedriger als die blutdrucksteigernde Dosis.

Stimulation der Reninsekretion

Obwohl in der Literatur ganz verschiedene Methoden der Reninbestimmung angewandt werden, kamen viele Autoren zu dem Ergebnis, daß eine Na^+ -Restriktion zu einer vermehrten Reninsekretion führt und umgekehrt (79, 89, 185). So konnte COHEN (1964) zeigen, daß eine Na^+ -Restriktion auf 10 mÄq/Tag über 3 Tage die Reninaktivität um das achtfache steigert. Auch eine Chlorothiazidtherapie führte zu einer erhöhten Plasmareninkonzentration (23). Diese Befunde sowie Durstbefunde von GROSS (91), bei denen ein Reninanstieg im Plasma angetroffen wurde, genau wie bei akuten Haemorrhagien (91), lassen an eine Volumenregulation denken.

Nach Angaben von CONN und Mitarb. (41) kommt es bei einem primären Hyperaldosteronismus zu einer Reninsenkung; und damit kann über eine parallele Korrelation zwischen Angiotensin- und Reninaktivität im Plasma (69, 79, 183) auch eine Verminderung der Konzentration des vasoaktiven Polypeptids eintreten. Während SKINNER et al. 1964 keine Reninsekretionssteigerung bei Hypoxämie konstatierten, konnten OLIVER und BRODY bei längerer Hypoxie sowohl eine Zunahme der Granula in den juxtaglomerulären Zellen als auch eine Erniedrigung des Haematokrits feststellen. Auch das autonome Nervensystem scheint an der Regulierung des Reninspiegels beteiligt zu sein, da Anaesthesie die Antwort auf verschiedene Stimuli aufhebt. Die Beobachtung, daß Nierenarterienkonstriktion zu einem Anstieg der Reninaktivität im venösen Nierenblut (170) führen kann, läßt auch die Möglichkeit offen, daß haemodynamische Faktoren für die Reninfreisetzung verantwortlich sind.

Renin und renovaskuläre Hypertonie

Die Angaben über den Prozentsatz der renovaskulären Hypertonie am Gesamthypertonikerbestand schwankt in der Literatur zwischen 5% und 25% (103, 111). Bei Untersuchungen von 256 Normotonikern mittels Autopsie und aortorener Arteriographie hatten 49% dieser nicht besonders ausgewählten Patienten eine Nierenarterienstenose (110). Eine Einengung der Hauptnierenarterie ist demnach nicht obligatorisch von systematischer Hypertonie gefolgt. In einer Versuchsanordnung von PAGE wurde eine Goldblattklemme so angelegt, daß sich der Pulscharakter in der Niere änderte, ohne daß eine signifikante Abnahme der Durchblutung eintrat. Bei schweren Stenosen tritt jedoch immer eine Hypertonie auf, wie systematische Hundeversuche GOLDBLATTs zeigen (1948). Der Hochdruck kann mit erhöhtem, erniedrigtem oder normalem Reningehalt einhergehen (90, 150, 155). BROWN und Mitarb. (24) kamen zu der Feststellung, daß bei einem Drittel der Patienten mit renovaskulärer Hypertonie

die Plasmarenin-konzentration im normalen Schwankungsbereich lagen. Bei Rattenversuchen fiel bei einer Reninkonzentrationssteigerung in der abgeklemmten Niere der Reningehalt in der kontralateralen Niere ab, wobei angenommen wird, daß Aldosteron diesen Reninabfall verursacht (92, 158). SCHAECHTLIN et al. (1963) wiesen darauf hin, daß bei Abklemmung einer Nierenarterie und Entfernung der kontralateralen Niere der Blutdruck anstieg, ohne daß sich der Reningehalt in der verbleibenden Niere wesentlich änderte. Während bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie das zwei- bis dreifache der normalen Reninkonzentration im Plasma im allgemeinen nicht überschritten wird, kann nach PEART (1965) bei Lebercirrhose oder Nebennierenrindeninsuffizienz die Reninkonzentration das zehn- bis zwanzigfache der Norm erreichen, ohne daß dabei eine Hypertonie vorhanden ist. Diese Befunde geben zu der Vermutung Anlaß, daß Renin nicht der einzige Faktor bei der Pathogenese der renovaskulären Hypertonie ist. In diesem Zusammenhang muß aber auch darauf hingewiesen werden, daß die Reninbestimmungen methodisch sehr schwierig sind und nicht einheitlich gehandhabt werden.

Antihypertensive Wirkung des Nierenmarkes

Inzwischen ist ein vasodepressorisches Lipid aus dem Nierenmark der Säugetiere extrahiert worden (125, 142, 174). Bei einer Niere, deren oberer Pol von einer anderen Arterie versorgt wurde als der untere, stellten STRONG, BOUCHER, NOWACZYNSKI und GENEST (1966) bei einer Thrombose der oberen Nierenarterie im oberen Nierenanteil eine höhere Konzentration an Vasodepressorlipid fest als im unteren. Auf die Freisetzung und Zerstörung von Renin und Angiotensin hatte das Lipid keinen Einfluß. MURHEAD (1960) konnte mit einem Rohextrakt des Nierenmarks den Blutdruck bei Tieren mit renovaskulärer Hypertonie senken. Obwohl es noch weiterer Bestätigungen dieser Versuche bedarf, wird hiermit nochmals die komplexe Struktur der Nierenphysiologie bei der Hypertoniegenese unterstrichen.

Angiotensinwirkung

Der vasopressorische Effekt von Angiotensin ist wesentlich stärker als der von Adrenalin (120). Mc.CUBBIN und PAGE (1963) haben festgestellt, daß Angiotensin die pressorische Wirkung von Tyramin verstärkt, dagegen nicht diejenige von Adrenalin. Da jedoch Tyramin als indirektes Sympathomimetikum endogenes Noradrenalin freisetzt, könnte auf diese indirekte Weise eine Blutdruck-erhöhung entstehen. Wiederholte Injektionen von Angiotensin führen zu dem Phänomen der Tachyphylaxie, d.h. es kommt vor allem bei größeren Dosen

zu einer verminderten pressorischen Wirkung. Neuere Ergebnisse von DISTLER und Mitarb. (1965) zeigten bei der Ratte, daß wiederholte Angiotensineinwirkungen auf die Gefäße eine exponentielle Abnahme der Kontraktionsfähigkeit hervorrufen, die durch Wiederauffüllung der Katecholaminspeicher aufgehoben wird.

III. ALDOSTERON

Direkte und indirekte Hinweise sprechen für eine Bildung von Aldosteron in der Zona glomerulosa (65). Eine positive Korrelation zwischen diastolischem Druck, Steroidproduktion und Nebennierengewicht konnte von COOPER und Mitarb. (1958) festgestellt werden. Korrespondierende Veränderungen der Zona glomerulosa bei der renalen Hypertonie (54) und bei Verminderung des Na^+ -Gehaltes der Nahrung (157) weisen auf die enge Beziehung zwischen Niere und Nebenniere hin.

Beeinflussung der Aldosteronsekretion

Als YANKOPOULOS und Mitarb. (1959) zu der Feststellung kamen, daß bei Kreuzzirkulation zwischen Hunden mit einer experimentell erzeugten Konstriktion der Vena cava inferior und gesunden Tieren eine Aldosteronsekretionssteigerung bei beiden Tieren zustande kam, war damit die humorale Stimulierung der Zona glomerulosa bewiesen. DEANE und Mitarb. (1962) stimulierten auch mit halbgereinigtem Renin die Zona glomerulosa. Diese Befunde werden unterstützt von Versuchen, die eine Sekretionssteigerung von Aldosteron nach Angiotensin II-Infusionen zeigten (7, 143). Im Sinne einer Rückkopplung kann die Verminderung des Angiotensin II-Blutspiegels durch Aldosteron und Cortexon verstanden werden (133), was den Vergleich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einem Reglerkreis rechtfertigt.

Die Stimulierung von Aldosteron durch ACTH scheint nur in sehr großen Dosen möglich zu sein (184), während kleinere Dosen nur unspezifisch die Bereitstellung von Aldosteronvorstufen fördern (44).

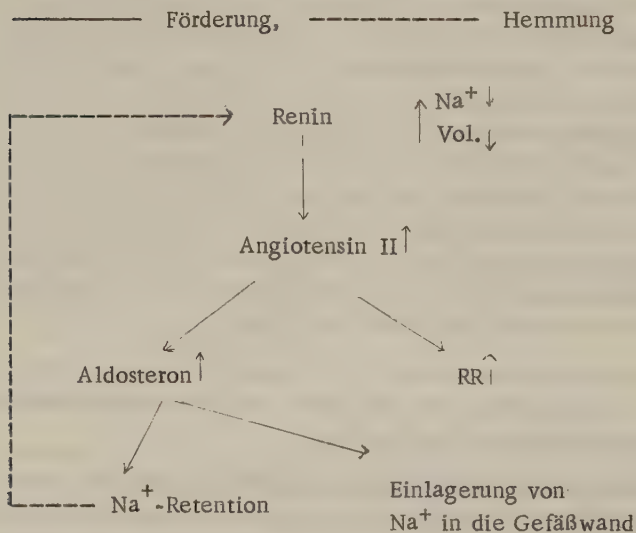
Nach BARTTER und Mitarb. (1958) und LUETSCHER und CURTIS (1955) führt beim Menschen eine Expansion des intravasalen Volumens zu einer Abnahme der Aldosteronsekretion. Nach Ansicht der beiden letztgenannten Autoren kann die bei einer Hypernatriämie auftretende Hypervolämie ebenfalls Ursache der Aldosteronsekretionsabnahme sein.

CANNON und Mitarb. (1964) sowie BLAIR-WEST und Mitarb. (1965) erhielten eine quantitativ abgestufte Reaktion der Nebennieren auf Angiotensininfusionen hin. Dabei fiel die Aldosteronsekretion mit dem Serumnatriumspiegel; aber auch der K^+ -Blutspiegel ist dabei insofern von Bedeutung, als eine K^+ -Aufnahme eine Aldosteronstimulierung bewirkt.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und renovaskuläre Hypertonie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System kann als ein Regulationsmechanismus im Dienste der Blutvolumen- und Blutdruckregulation angesehen werden. So führt eine Minderdurchblutung der Niere oder eine Hyponatriämie über eine Reninfreisetzung indirekt zu einem Hyperaldosteronismus. Die dadurch bedingte vermehrte Na^+ -Rückresorption beseitigt den Störungsfaktor, und damit sinkt auch die Reninsekretion. Subcutane Angiotensin II-Gaben drosselten gleichfalls die Granulation in den juxtaglomerulären Zellen (33).

Schema über den normalen Rückkopplungsmechanismus innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.



GROSS (1966) deutet die renale Hypertonie als eine Störung dieser Regulation, da eine ischämische Niere auf die durch Drosselung bedingte fortgesetzte Reninbildung nicht mit einer Sekretionsminderung reagiert wie die normale Niere. Für die Hypertonie ist dabei u. a. der erhöhte Angiotensin II-Blutspiegel verantwortlich. Da Guanethidin und α -Methyldopa eine renale Hypertonie senken können, glaubte GROSS auf die Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Genese dieser Hypertonieform schließen zu können. Wenn nicht alle Patienten mit nachgewiesener Nierenarterienstenose einen erhöhten Aldosteron-Blutspiegel haben, so kann die Ursache darin gelegen sein, daß nicht jede Einengung der Nierenarterie hämodynamisch wirksam ist. Hierdurch kann erklärt werden, weshalb nicht jede Beseitigung der Stenose zu einer Besserung der Hypertonie führt, abgesehen von renal bereits fixierten Hypertonieformen und von Stenosen die Folge einer Hypertonie sind. Die zahlreichen Stimuli sowohl der Renin- als auch der Aldosteronsekretion und ihre innige Verzahnung untereinander erklären die Vielzahl der Bedingungen, die zu einer Hypertonie führen können.

IV. ELEKTROLYTE UND GEFÄSSE

Neben den morphologisch faßbaren Gefäßveränderungen bei der Hypertonie finden wir auch solche, denen ein pathologisch-anatomisches Substrat fehlt. Es handelt sich dabei um Veränderungen der Elektrolytzusammensetzung der Gefäßwand. TOBIAN und BINION (1954) konnten bei einer Hypertonie beim Menschen einen erhöhten Natrium- und H_2O -Gehalt der Arterien nachweisen.

Neuere Untersuchungen an Kaninchen (98) ergaben eine signifikante Zunahme des Natriumgehaltes der Aorta und der Mesenterialarterien, die nach Ansicht des Verfassers eine Funktion der Dauer des Hochdrucks war. Änderungen des Kaliumgehaltes traten dabei nicht auf. Auch an wandverdickten Arteriolen kam es bei renal bedingter Hypertonie zu einer solchen Elektrolytveränderung (178). Bei 10 Hunden mit einer Aortenstenose, wobei die Plasmaelektrolytwerte nicht verändert waren und auch bei Kontrolltieren gleich hoch lagen, ergab sich in dem hypertensiven Teil der Aorta ein signifikant höherer Natriumwert, wobei die Werte mehr zur Schwere als zur Dauer des Druckunterschiedes korreliert waren (109). Auch der Gehalt an sauren Mucopolysacchariden war um ca. 25% erhöht. Die Zunahme der sauren Mucopolysaccharide - im Gegensatz zu den neutralen - mag für den Anstieg des Natriumgehaltes der Arterien verantwortlich sein, denn diese sauren Mucopolysaccharide verhalten sich wie Polyelektrolyte und sind fähig, Kationen zu binden. Die Verfasser

sehen sich damit in ihrer Ansicht bestärkt, daß wahrscheinlich die Stoffwechselfunktion von der Hypertonie beeinflusst wird und nicht umgekehrt. Für diese Theorie liegen aber noch keine Beweise vor. Von TOBIAN und Mitarb. (1965) konnte bei hypertensiven Ratten auch ein Anstieg der Ca-Ionenkonzentration in den Gefäßen beobachtet werden, wodurch die Kontraktionsfähigkeit der Gefäße verändert werden kann (186).

Für die Bedeutung der Elektrolyte sprechen auch Untersuchungen von GROSS und Mitarbeitern, wonach D-Aldosteron bei Ratten verfüttert erst dann zu einer Hypertonie führte, wenn Aldosteron zu einer Hypernatraemie führte oder bei geringeren Dosen von Aldosteron Kochsalz gegeben wurde (88). Beim Menschen konnte von AUGUST (1958) nach Aldosterongaben nur eine vorübergehende Blutdruckerhöhung festgestellt werden; nach weiteren Gaben von Aldosteron kehrte der Blutdruck zur Norm zurück. Es bleibt deshalb rätselhaft, warum ein Aldosteron produzierendes Adenom zu einem Hypertonus führt.

Die vermehrte Wasser- und Elektrolyteinlagerung in die Gefäßwand führt zu einer Einengung der Arteriolenlichtung und dadurch zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Nach einer Berechnung von FOLKOW (1956) vermag eine Abnahme der Gefäßlichtung der Arteriolen um 5% eine 25%ige Widerstandserhöhung auszulösen. Von DISTLER und Mitarb. (1965) wurde experimentell eine vermehrte Ansprechbarkeit der natriumreichen Gefäßwand auf die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin gezeigt.

V. KLINISCHES BILD DES HYPERALDOSTERONISMUS

Seit der Erstbeschreibung des primären Hyperaldosteronismus durch CONN sind weitere Krankheiten, die durch einen Hyperaldosteronismus gekennzeichnet sind, wie maligne Hypertonie, sog. Bartter - Syndrom und manche Fälle von renovaskulärer Hypertonie beschrieben oder in ihrem Wesen erkannt worden. Auch der primäre Hyperaldosteronismus kann heute nicht immer als ein einheitliches Krankheitsbild aufgefaßt werden, nachdem Nebennierenrindentumoren beschrieben worden sind, die neben Aldosteron noch andere Hormone bilden (96).

Beim klassischen primären Hyperaldosteronismus handelt es sich um eine vermehrte Bildung von Aldosteron, die mit Hilfe injizierten radioaktiven Aldosterons errechnet (47, 70) und auch in vitro nachgewiesen werden kann (128) bedingt durch Adenome, Karzinome oder Hyperplasien der Nebennierenrinde.

Wie von WIEDERHOLT und Mitarbeitern an adrenalektomierten Ratten gezeigt werden konnte, steigert Aldosteron die aktive Natrium- und Chlorreabsorption im proximalen und auch distalen Tubulus und fördert im Austausch gegen Na^+ die K^+ -Sekretion (137). Folgen sind eine Hypokaliämie und eine Hypernatriämie. BARTTER (1962) kam bei Versuchen zu dem Ergebnis, daß außer der K^+ -Ausscheidung auch eine vermehrte H^+ -Ausscheidung in Form von Titrationsacidität und Ammonium bei abfallendem Ham-pH- und damit eine extrazelluläre Alkalose (137) statt hat. Während von einigen Autoren die extrazelluläre Alkalose mit einer Verlagerung der H^+ -Ionen von der extrazellulären Flüssigkeit in die Zellen als Ersatz für den K^+ -Verlust erklärt wurde, konnte MILLER (1963) keine Abnahme des intrazellulären pH in Abhängigkeit vom K^+ -Verlust nachweisen. De GRAEFF und Mitarb. (1964) stellten beim primären Hyperaldosteronismus eine Abhängigkeit des Plasmabicarbonats vom Chlordefizit fest. Die vermehrte Magnesiumausscheidung ist nach der Ansicht GINNS (1959) auf eine vermehrte Sekretion im distalen Tubulus zurückzuführen. Intrazelluläre Acidose und K^+ -Verarmung führen nach ANDERSON und MUDGE (1955) zu Stoffwechselveränderungen in der Tubuluszelle; die Ammonium-Ausscheidung wurde regulatorisch erhöht, der Urin alkalisch und die Ausscheidung organischer Säuren vermindert (113). So zeigte WRONG (1964) bei einem Patienten mit Nierenarterienstenose, daß nach einer Adrenalektomie und Nephrektomie die Relation pH/NH_4^+ sich sofort normalisierte, noch bevor der Kaliumgehalt des Körpers wieder ausgeglichen sein konnte. Nachdem RELMAN und SCHWARTZ (1952) und WRONG nur einen geringen Einfluß von DOCA bzw. Aldosteron auf das pH/NH_4^+ -Verhältnis beim Gesunden beobachteten, scheint die extrazelluläre Alkalose der entscheidende Faktor für diesen Quotienten zu sein oder umgekehrt. Die Polyurie ist nach KOCZOREK (1964) eine Folge des K^+ -Mangels, der zu einer verminderten Energiegewinnung führt, so daß es zu einer Hypo- oder Isostenurie kommt. Beim primären Hyperaldosteronismus wird das vermehrte Plasmavolumen in Gegenwart der Hypertonie für die Nykturie verantwortlich gemacht. Die Hypervolaemie muß dabei das Bestreben des Organismus die Na^+ -Ausscheidung nachts zu vermindern, über treffen.

Das Fehlen der Oedeme beim primären Hyperaldosteronismus im Gegensatz zur Lebercirrhose mit Ascites ist nach WOLFF (1964) wahrscheinlich auf das Escape-Phänomen zurückzuführen. Man versteht darunter das Vermögen der Niere, dem natriumretinierenden Einfluß des Aldosterons zu entgehen. Als mögliche Mechanismen werden eine Zunahme des Glomerulumfiltrates über die Ausdehnung des extrazellulären Raumes (9), die Aktivierung eines natriuretischen Faktors (161) oder die Abwesenheit eines extraadrenalen Reten-

tionsprinzips diskutiert (53). Dieses renale Escape-Phänomen wurde auch beim Gesunden (3) und beim Addisonkranken unter längerer Mineralocorticoidzufuhr beobachtet (2).

Neuere Untersuchungen des Teams um CONN (1965) haben zu dem Ergebnis geführt, daß die beim primären Hyperaldosteronismus vorkommende diabetische Stoffwechsellage nicht, wie lange diskutiert wurde, nur auf dem direkten Glucocorticoid-Effekt des Aldosterons beruht, sondern Folge der Hypokalaemie ist.

Die Komplikationen des reinen primären Hyperaldosteronismus sind vor allem durch die Hypertonie bedingt. So kann es u. a. bei längerem Bestehen des Hypertonus zu einer renalen Fixierung kommen, wobei dann eine Heilung nicht mehr möglich ist, weil trotz Adrenalektomie die Retentionsstoffe weiter ansteigen und sich eine zunehmende Acidose entwickelt. Sowohl der alkalische Urin als auch die veränderte Stoffwechsellage der Tubuluszelle durch den K^+ -Mangel begünstigen die Entstehung renaler Infekte; wegen der bei längerem Bestehen der Krankheit entstehenden Pyelonephritis lief dieses Krankheitsbild mit unter dem Namen "Salt-losing nephritis".

Solche Mischbilder können die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus vereiteln, denn sie können, wie CONN (1963) beschrieben hat, zu einer völligen Umkehr des gewöhnlichen klinischen Bildes (Tabelle 1) führen. Solange jedoch keine Fixierung des Hypertonus vorliegt und es sich um ein Adenom ohne Pyelonephritis handelt, können sich alle Veränderungen nach einer Adrenalektomie zurückbilden.

Tabelle 1: Symptome und klinische Befunde beim primären Hyperaldosteronismus

Symptome	Klinische Befunde
der Blutdruck- erhöhung	I. Urin:
Kopfschmerzen	Iso- oder Hyposthenurie (vasopressinrefraktär)
Schwindel	Proteinurie
Müdigkeit	Hyper-Kaliurie, Hyper-Magnesiurie
Sehstörungen	NH ₄ ⁺ -Ausscheidung erhöht
	pH neutral oder alkalisch
	Hyperaldosteronurie
	normale 17-Ketosteroid- und 17-Hydroxy- steroid-Ausscheidung
der hypokaliaemischen Alkalose	II. Blut:
Nykturie	Hypokaliämie
Polyurie	Metab. Alkalose
Polydipsie	Hyper- oder Normonatriämie
Gewichtsverlust	Hypomagnesaemie
Adynamie	Normo- oder Hypochloraemie
Paraesthesien	Haematokrit erniedrigt
Tetanie	Plasmaaldosteron erhöht
	diabetische Stoffwechsellage bei Belastung
	III. Herz:
	Röntgen: Cardiomegalie
	EKG: QT-Verlängerung
	ST-Senkung
	T-Welle abgeflacht
	U-Wellen
	IV. Nervensystem:
	Chvostek-Zeichen positiv
	Trousseau-Zeichen positiv

VI. PROBLEM UND FRAGESTELLUNG

Auf Schwierigkeiten bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen primären Hyperaldosteronismus und Hyperaldosteronismus bei Nierenarterienstenose haben WRONG (1957), HOET (1958) und STANBURY und Mitarb. (1958) erstmals hingewiesen. Während CONN 1956 dem primären Hyperaldosteronismus pathologisch-anatomisch ein Adenom, Carcinom und bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde zugrunde legte, will er seit 1961 diesen Begriff nur noch auf Rindenadenome und -carcinome angewandt wissen. Hyperaldosteronismus mit Hypertonie ohne Nebennierentumor gliederte er hypothetisch in congenitalen und sekundären Hyperaldosteronismus auf; die Beobachtung, daß bei bilateraler Hyperplasie nur einer von 9 Patienten durch Adrenalektomie von der Hypertonie geheilt werden konnte, führte ihn zu der Überzeugung, daß der Hyperaldosteronismus sekundär sein müsse oder die Hypertonie irreversibel geworden sei.

Aufgrund einer Untersuchung an 145 Patienten kam CONN (42) zu der Feststellung, daß maligne Hypertonie und Hyponatriämie Zeichen sind, die nicht für einen primären Hyperaldosteronismus im obigen Sinne sprechen, wohingegen er einen einseitigen Nierenarterienverschluß ohne maligne Hypertonie noch nicht gesehen hat (39). Während über den primären Hyperaldosteronismus umfassende Arbeiten vorliegen (42, 135), soll hier an Hand einer größeren Zahl von Patienten die Art der Hypertonie beim renovaskulären Hyperaldosteronismus analysiert werden. Weiterhin wird aufgrund der Elektrolytkonstellation im Serum eine Abgrenzung zwischen beiden Krankheitsbildern versucht.

Die Bedeutung einer Differentialdiagnose zwischen beiden Krankheiten liegt in der unterschiedlichen Therapie. Während im ersten Fall nur eine Entfernung des Tumors hilft, kann im zweiten trotz ähnlicher klinischer Symptomatik nur eine Beseitigung der Stenose die Hypertonie bessern oder heilen.

VII. DEFINITIONEN UND KRITERIEN BEI DER ZUSAMMENSTELLUNG DER PATIENTEN

Ein sekundärer Hyperaldosteronismus infolge einer Nierenarterienstenose ist zu diskutieren, wenn aufgrund einer Renovasographie, eines Isotopennephrogramms, eines i. v. Pyelogramms oder seitengetrennter Clearanceuntersuchungen ein Verdacht auf eine Nierenarterienstenose besteht oder bei einer chirurgischen Intervention ein partieller oder totaler Verschluß gesichert werden konnte. Als mögliche Zeichen eines Hyperaldosteronismus gelten erhöhter Aldosteron-

spiegel im Blut und /oder Urin und/oder Serumkaliumwerte $< 3,8 \text{ mval/l}$ und eine Bicarbonatkonzentration von $> 25,5 \text{ mmol/l}$. Zweitkrankheiten, die ebenfalls zu einem Hyperaldosteronismus führen können, wie Oedeme, wurden bei der Auswahl berücksichtigt.

Dem Begriff der malignen Hypertonie wurde von der American Heart Association folgende Definition zugrunde gelegt:

Maligne Hypertonie ist eine klinische Phase im Krankheitsverlauf, welche selten de novo, häufiger nach vorausgehender primärer oder sekundärer vorwiegend diastolischer Blutdrucksteigerung auftritt und durch eine beschleunigte und fortschreitende renale Beteiligung charakterisiert ist, gewöhnlich (aber nicht notwendigerweise) von Papilloedem, oft durch Retinablutungen und -exsudaten begleitet ist und rasch in tödliche Urämie übergeht, sofern nicht vorher Gehirn- oder Herzkomplicationen eintreten.

Deshalb wurden auch in Anlehnung an KOCZOREK (1964), PICKERING und PEART (1964) und MICHELMANN (1966) folgende Kriterien zur Differenzierung zwischen benignem und malignem festgesetzt. Als maligne gilt dabei:

1. diastolischer Blutdruck $> 130 \text{ mm Hg}$
2. Papilloedem

Die sonst für die Diagnose der malignen Hypertonie so entscheidenden Nierenfunktionsänderungen können nicht als Kriterien herangezogen werden, da das Bestehen einer Nierenarterienstenose auch eine renale Funktionsbeeinträchtigung impliziert. Es muß an dieser Stelle betont werden, daß CONN (38) und einige andere Autoren unter dem Begriff "maligne Hypertonie" Blutdruckerhöhungen mit Papilloedem unabhängig von der Höhe des diastolischen Druckes verstehen. Obwohl Augenhintergrundbefunde noch keine sichere Diagnose einer malignen Verlaufsform der Hypertonie ermöglichen (PEREA 1948), konnten KEITH, WAGENER und BARKER (1939) an einer Verlaufskurve der Mayo-Klinik zeigen, daß 88% der Patienten mit Papilloedem nach 2 Jahren der erstmaligen Diagnostikstellung nicht mehr lebten. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch SCHOTTSTEADT und SOKOLOW (1953). Nach KINCAID-SMITH und Mitarb. (1958) sind meistens jüngere Patienten (unter 30 Jahren) davon betroffen. KEITH und Mitarbeiter unterschieden folgende 4 Stadien des Fundus hypertonicus:

- | | |
|-------------|---|
| Stadium I: | geringe Engstellung oder Sklerose der Retinaarteriolen |
| Stadium II: | mäßige bis starke Sklerose, Verstärkung der Reflexstreifen, arteriovenöse Kompression, Thrombose oder arteriosklerotische Retinitis |

Stadium III: Oedem, Cotton-wool Herde, Haemorrhagien
 Stadium IV: meßbares Papillenoedem

In der vorliegenden Arbeit werden die einzelnen Krankheitsbilder an Hand der verfügbaren deutschen, amerikanischen, englischen und französischen Literatur zusammengestellt. Aus der Vielzahl der Einzelmeßwerte werden diejenigen ausgewählt, die zu Beginn der stationären Behandlung bestimmt wurden. Bei mehreren Meßwerten wird das arithmetische Mittel angegeben.

Tabelle 2: Einheiten und Abkürzungen

Einheiten der Meßwerte

RR	(mm Hg)	Cl^-	(mval/l)
Na^+	(mval/l)	HCO_3^-	(mval/l)
K^+	(mval/l)		

Abkürzungen der Symptomatik

Asthenie (As)	links, rechts (li, re)
Babinsky positiv (B)	Nykturie (N)
Chvostek positiv (Ch)	Obstipation (Ob)
Polydipsie (D)	Paraesthesie (P)
Dyspnoe (Dys)	Paralyse (Pa)
Erbrechen (E)	Polyurie (Po)
Glykosurie (Gly)	Proteinurie (Prot.)
Kopfschmerzen (H)	Systolikum über dem Abdomen (S)
Hyperreflexie (HR)	Tetanie (T)
keine - (K -)	Trousseau positiv (Tr)
Krampf (Kr)	Übelkeit (Ü)
Lendenschmerzen (L)	

Tabelle 3: Patienten mit Nierenarterienstenose (tödlicher Ausgang)
(Einheiten und Abkürzungen s. o.)

Nr.	Alter Geschl.	RR	Sympto- matik	Fund. grad	Elektrolyte				Niere Nebenn. (N. N.)	Lit. - nach- weis
					Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻		
1	M 53	<u>230</u> 140	-	IV	135	3,4	-	27,3	N.A.Throm- bose N.N.normal	192
2	M 54	<u>270</u> 160	D, H, G As, Ü	IV	139	2,5	86	38,0	N.Arterio- sklerose N.N.Ade- nom	87
3	M 55	<u>180</u> 115	L, Po, Kr	IV	126	2,4	86	35,0	N.A.Throm- bose N.N.Ade- nom	108
4	M 46	<u>280</u> 180	Ob, H, Ü, N	IV	138	3,3	95	31,5	N.Arterien- stenose N.N.pro- gressive Transfor- mation	B. F. 148

Tabelle 4: Patienten mit Nierenarterienstenose ohne Angabe der Therapie
(Abkürzungen und Einheiten der Meßwerte s. Tab. 2)

Nr.	Alter Geschl.	RR	Symptomatik	Fundus- grad	Elektrolyte Na ⁺ K ⁺ HCO ₃	Niere	Sonstiges	Literatur- nachweis
5	M 37	$\frac{240}{160}$	-	III	132 2, 8 -	renovaskuläre Hypertonie	-	187
6	F 21	$\frac{225}{135}$	Pol	-	- 2, 7 32, 0	N. Arterien- stenose	Aldosteronaus. 13-30 µg/24 Std. -12 µg/24 Std. nor.	107
7	M 51	$\frac{260}{145}$	-	-	- - -	Thrombend- angitis obliterans	Plasmaaldosteron 610 mµg/100 ml Pl. 22~100 ml Pl. nor.	189
8	F 32	$\frac{190}{130}$	H, N, G	I	139 3, 2 27, 6	N. Arterien- stenose	-	87
9	F 41	$\frac{220}{130}$	-	III	138 3, 0 28, 0	N. Arterien- stenose	Aldosteronsekret. 375 µg/24 Std. Plasmarenin 40 Einheiten/l	4
10	M 63	$\frac{200}{100}$	-	I, II	125 3, 2 23, 0	fibromuskul. Hyperplasie	Aldosteronsekret. 885 µg/24 Std. Plasmarenin 24 Einheiten/l	4

11	M 64	230 <u>130</u>	-	III	133	4,3	31,0	N.Arterien- stenose	Aldosteronsekret. 448 μ g/24 Std. Plasmarenin 25 Einheiten/l 8,2 Einheiten/l normal	4
----	------	-------------------	---	-----	-----	-----	------	------------------------	--	---

VIII. ERGEBNISSE

Die in der Literatur veröffentlichten Krankheitsbilder werden in Anamnese, Symptomatik und Befunde aufgegliedert und in Tabellen wiedergegeben. Die unterschiedlichen Gesichtspunkte, unter denen die Publikationen erfolgten, bedingen die z. T. unvollständigen Angaben. Da die Diagnose eines sekundären Hyperaldosteronismus infolge Nierenarterienstenose am besten aus dem klinischen Verlauf nach der operativen Therapie verifiziert werden kann, wird die Kasuistik in zwei große Gruppen aufgeteilt:

- I. Patienten, bei denen die pathogenetische Bedeutung der Nierenarterienstenose für den Hyperaldosteronismus zweifelhaft ist;
- II. Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung zu einer Normalisierung der pathologischen Werte führte.

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten Patienten muß das Vorliegen eines renovaskulären Hyperaldosteronismus diskutiert werden. Der Verlauf der Erkrankung ist jedoch wegen des letalen Ausgangs nicht zu verfolgen. Die 7 Patienten der Tabelle 4 können auch nur in die Gruppe 1 eingestuft werden, da weder Aussagen über die Therapie noch über den Verlauf der Erkrankung vorliegen. Die Nierenarterienstenose wurde bei den Patienten Nr. 5 und Nr. 7 chirurgisch gesichert, während bei den anderen die Arteriographie eine renovaskuläre Hypertonie wahrscheinlich machte. Aldosteronsekretion und Plasmarenin zeigen stark erhöhte Werte bei den Patienten Nr. 9, 10 und 11. Trotzdem ist im letzten Fall die Serumkaliumkonzentration nur an der unteren Grenze der Norm. Es läßt sich bei keinem dieser Patienten eine Proportionalität zwischen der Aldosteronsekretion, Höhe des Blutdrucks und Reninspiegel im Plasma zeigen. Aussagen über den Status der Nebenniere liegen nicht vor, so daß ein unabhängig von der Stenose vorkommendes Adenom der Nebennierenrinde nicht ausgeschlossen werden kann. Patienten, deren Hypertonie nach der Therapie (medikamentös oder durch Adrenalektomie) entweder unverändert oder mit einer Ausnahme (Pat. Nr. 18) nur wenig gebessert werden konnte, werden in der Tabelle 5 zusammengefaßt. Antihypertensiva wie Presinol, Terbolan, Guanethidin und Aldosteronantagonisten führten nur zu einer symptomatischen Besserung. Patient Nr. 13 zeigt, obwohl eine maligne Hypertonie mit einer hypokaliämischen, hypochloräemischen Alkalose vorlag und sich im Aortogramm eine Stenose rechts nachweisen ließ mit einer Schrumpfung des linken unteren Nierenpols nach medikamentöser Therapie eine wesentliche Besserung der Hypertonie und der Elektrolytwerte. Trotz einer Aldosteronurie, die im doppelten Norm-

bereich liegt und einem relativ typischen Serumionogramm fehlen bei Patient Nr. 14 Symptome eines Hyperaldosteronismus wie Polyurie und Polydipsie, während die Herzsymptomatik im Vordergrund steht. Eine chirurgische Behandlung der Patienten Nr. 19 und Nr. 20 führte nicht zu dem gewünschten Erfolg. Der 44-jährige Mann wies eine normale Aldosteronausscheidung auf, während die Sekretion dieses Hormons erhöht war. Unter der Annahme, es liege ein Nebennierenadenom vor, wurde die linke Nebenniere entfernt und der röntgenologisch nachgewiesene ischaemische Nierenpol reseziert. Ebenfalls ohne Erfolg blieb die Hemiadrenalektomie bei einem 4-jährigen Jungen (Pat. Nr. 20), dessen Nebennierenrinde einige kleine Knoten enthielt; nach dem Tode konnte bei einer hypoplastischen Niere links eine Elastrofibrose der zuführenden Nierenarterie festgestellt werden.

In der zweiten Gruppe (Tab. 6-8) sind alle diejenigen Patienten zusammengestellt, bei denen eine Beseitigung der Nierenarterienstenose entweder durch alleinige Resektion und Umgehung der stenosierten Arterie oder durch gleichzeitige Entfernung der geschädigten Niere zu einer wesentlichen Besserung oder Heilung des Hyperaldosteronismus führte.

Als Ursache der Nierenarterienstenose wurden dabei angegeben:

Thrombose	6 x
Arteriosklerose	3 x
fibromuskuläre Hyper- plasie	3 x
Kompression von außen durch ein Phäochromocytom	3 x
fibröse Intimahyper- plasie	2 x
Intimasklerose	1 x

In Tabelle 6 und 7 werden Patienten aufgeführt, deren Hochdruck nach den auf Seite 12/13 aufgeführten Kriterien als maligne zu bezeichnen ist. Nach der chirurgischen Therapie sank der Blutdruck sehr schnell innerhalb von 24 Stunden (Pat. Nr. 30 und 36) oder fast unmittelbar nach der Operation (Pat. Nr. 29) auf Normalwerte oder sogar subnormale Werte, womit freilich noch nichts über den Dauereffekt der Operation ausgesagt ist. Bei 4 Patienten zeigt der postoperative Blutdruck eine erhebliche Senkung, jedoch keine vollständige Normalisierung. Sogar so schwere Augenhintergrundsveränderungen wie Papillenoedeme bildeten sich innerhalb von 4 Wochen (Pat. Nr. 29) zurück.

Tabelle 5:

Patienten, deren Nierenarterienstenose medikamentös oder durch Adrenalektomie behandelt wurde. (Abkürzungen und Einheiten der Meßwerte s. Tab. 2)

Nr.	Alter Geschl.	RR	Dauer d. Symp-	Sympto- matik	Fundus- grad	Elektrolyte			Niere	Sonstiges	Liter.- nachw.
						Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻		
12	M 41	$\frac{240}{130}$	-	G, D, Dys	II	138	4,1	-	23,0	N. Arterien- stenose	Aldosteronaus. 56 µg/24 Std.
13	F 49	$\frac{190}{140}$	-	Po, N, As, KL, G	IV	-	3,2	-	-	N. Arterio- sklerose	12
14	F 38	$\frac{185}{115}$	-	KD, KPo, KOb, Herz-	II	130	3,8	101	25,5	N. Arterien- stenose	Aldosteronaus. 47 µg/24 Std.
15	F 69	$\frac{160}{100}$	-	H, Ob, G, E, D	III	132	2,8	96,6	24,5	N. Arterien- stenose	St. 148
16	M 65	$\frac{190}{100}$	5 Mo.	D, Po, Ü, G, Ob	-	140	3,5	98,6	25,0	Obstruktion d. N. Arterien	Aldosteronaus. 12 µg/24 Std.
17	M 47	$\frac{210}{130}$	-	H, N, G, As, KPa, KT	IV	141	2,7	90,0	34,0	N. Arterien- stenose	Aldosteronaus. normal
18	M 52	$\frac{130}{110}$	4 Mo.	Po, D, G, N, H, KPa, KT	III	134	2,8	79,0	39,0	Tubuläre Atrophie	Aldosteronaus. 70 µg/Tag
19	M 44	$\frac{230}{150}$	10 Jh.	L, D, N, KAs, KP	II	143	2,9	90,0	35,4	Intima- hyperplas.	87

20	M	4	$\frac{240}{180}$	24 Mo.	Po, D, Ü, Kr	-	135	3, 0	76, 0	-	Elasto- fibrose	Aldosteronaus. 52, 5 $\mu\text{g}/\text{Tag}$	175
----	---	---	-------------------	--------	-----------------	---	-----	------	-------	---	--------------------	--	-----

Tabelle 6: Patienten, deren sek. Hyperaldosteronismus durch Beseitigung der Nierenarterienstenose geheilt oder gebessert werden konnte. (Maligne Hypertonie)
(Abkürzungen und Einheiten der Meßwerte s. Tab. 2)

Nr.	Geschl.	Alter	RR (Behd. - lung vor nach		Dauer d. Symp- tom.	Sympto- matik	Fun- dus- grad	Elektrolyte			Niere	Sonstiges	Lit. - nachw.
								Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻			
21	M	53	$\frac{240}{145}$	$\frac{210}{100}$	4 Mo.	D, Po, G, Gly, Dys	IV	130	2, 9	78	31, 7	Thrombose - re.	87
22	M	31	$\frac{250}{170}$	-	-	-	IV	127	2, 4	80	35, 0	Tubuläre Ischaemie	151
23	M	22	$\frac{245}{140}$	$\frac{135}{80}$	1 Mo.	N, Po, D, KAs, G	IV	113	2, 1	82	34, 0	N. Arter. Obstruct. re.	4
												Aldosteronsek. 1157 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ -161 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ nor.	
24	M	49	$\frac{260}{140}$	$\frac{180}{110}$	-	-	-	144	3, 3	99	30, 6	N. Arter. Obstruct. li.	163
												Aldosterons. 245 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ -208 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ nor.	
25	F	37	$\frac{235}{160}$	$\frac{160}{115}$	-	-	I	141	3, 6	102	27, 0	N. Arter. Stenose re.	B.148

Fortsetzung Tabelle 6:

Nr. Geschl.	Alter	RR(Behd. - lung)		Dauer d. Symp- tom.	Sympto- matik	Fun- dus- grad	Elektrolyte				Niere	Sonstiges	Lit. - nachw.
		vor	nach				Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻⁻⁻			
26	M 33	180 120	105 75	3 Mo.	Po, L, N, D, Ü, H	IV	136	3,8	99	28,0	N. Infarkt re.	Aldosteronaus. 121 6,8 µg/Tag	
27	M 17	260 160	-	-	-	-	Hypokaliämie, Alk.				N. Arter. Stenose re.	Aldosteronaus. 106 100 µg/Tag -19 µg/Tag not.	

Tabelle 7: Patienten, deren sek. Hyperaldosteronismus durch Beseitigung der Nierenarterienstenose geheilt oder gebessert werden konnte. (Maligne Hypertonie) (Abkürzungen und Einheiten der Meßwerte s. Tab. 2)

Nr. Geschl.	Alter	RR(Behd. - lung)		Dauer d. Symp- tom.	Sympto- matik	Fun- dus- grad	Elektrolyte			Niere	Sonstiges	Lit. - nachw.
		vor	nach				Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻		
28	F 12	215 160	120 80	1 Mo.	H, Ü, Po, D, G, B, HR	IV	132	2,6	93,0	35,0	Intima- Verdrickg.	Prot. ++ 171
29	M 63	230 130	140 90	48 Mo.	H, Ü, Po, G KS	IV	130	2,8	84,0	33,0	Intima- sklerose	Prot. ++ 167

30	M 54	$\frac{260}{180}$	$\frac{115}{70}$	3 Mo.	H,D,N, As	IV	127	2, 0	79, 0	31, 0	Intima- Verdickg.	Prot. +++	61
31	F 18	$\frac{200}{155}$	$\frac{120}{75}$	6 Mo.	H,N,S	II	142	3, 4	95, 0	30, 7	Hyperplas. fibromat.	Aldosteronaus. 40, 0 μ g/Tag	171
32	F 14	$\frac{210}{140}$	$\frac{120}{80}$	12 Mo.	Dys	II	136	3, 8	98, 0	30, 0	Hypertro. muskuläre	Aldosteronspie. 5, 3 μ g/100 ml Plasma	99
33	M 13	$\frac{195}{135}$		6 Mo.	N,H,G,D Dys	II	im Bereich der Norm				Phäochro- mocytom	Aldosteronaus. 48 μ g/Tag	71
34	F 16	$\frac{210}{140}$	$\frac{120}{85}$	12 Mo.	HS,Ch,Po, D,Kr	III	136	3, 1	92, 3	29, 5	Phäochro- mocytom	Aldosteronaus. 81-173 μ g/Tag	94
35	F 25	$\frac{200}{140}$	$\frac{120}{80}$	6 Mo.	H,N,Tet, As,G,Ch, Tr	IV	135	2, 4	90, 0	32, 5	Phäochro- mocytom	Prot. +++	160a
36	M 56	$\frac{270}{120}$	$\frac{190}{90}$	3 Mo.	H,Po,D,As	IV	137	2, 3	87, 0	33, 0	Thrombus	++++ Prot.	61
37	M 55	$\frac{230}{140}$	$\frac{150}{90}$	10 Mo.	H,Po,D, KS,KT	III	136	2, 5	93, 0	39, 4	Thrombus	Aldosteronaus. 120 μ g/Tag 3, 7 μ g/Tag n.	168

Tabelle 8: Patienten, deren sek. Hyperaldosteronismus durch Beseitigung der Nierenarterienstenose geheilt oder gebessert werden konnte. (Benigne Hypertonie)
Abkürzungen und Einheiten der Meßwerte s. Tab. 2)

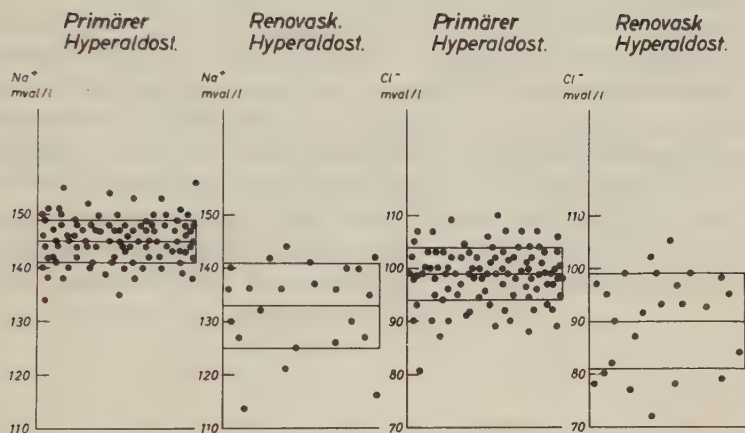
Nr.	Alter	RR (Behd. - lung) vor nach	Dauer d. Sympt. tom.	Symptomatik	Fun- dus- grad	Na ⁺	Elektrolyte K ⁺ Cl ⁻ HCO ₃ ⁻			Niere	Sonstiges	Lit. - nachw.
38	F 62	180 105	1,5 Mo.	H,B,N,Po D, As	II	121	2,4	78,0	37,3	N. Arter. Obstruct.	Aldost. aus. 40 µg/Tag	82
39	-	235 120	-	-	-	125	2,9	72,0	33,0	renovask. Hypert.	-	104
40	F 27	200 120	1,5 Mo.	G	I	140	3,5	105	30,8	N. Arter. stenose	-	195
41	F 30	210 115	6 Mo.	Po, S	I	140	2,2	96,6	30,7	fibromkl. Hyperpls.	Aldost. aus. 38,6 µg/Tag	171
42	F 54	210 120	18 Mo.	S, Herz-	II	133	2,3	95,0	33,0	Arterio- sklerose	Aldost. aus. 70,0 µg/Tag	171
43	F 52	220 110	3 Mo.	Dys,B,HR	III	126	3,2	77,0	36,0	Arterio- sklerose	Aldost. aus. 116,0 µg/Tag	171
44	F 49	230 130	24 Mo.	G,Po,D	II	140	2,1	91,4	30,0	Arterio- sklerose	Aldost. aus. 21 µg/Tag	R.148
45	M 46	190 130	10 Mo.	H,As,N, Tr,Pa,P	I	133	2,8	-	36,5	Thrombose	Aldost. aus. 70 µg/Tag	59

46	F 36	$\frac{210}{120}$	$\frac{130}{95}$	24 Mo.	H, D, Po, As, G	III	116	1, 9	99, 0	33, 0	Thrombose	Aldost. aus. 44, 0 μ g/Tag	171
47	M 54	$\frac{210}{120}$	$\frac{125}{80}$	1 Mo.	L, H, $\ddot{U}$ G, Po	III	142	3, 1	97, 1	30, 0	Thrombose	Aldost. aus. 70 μ g/Tag	167

Eine diastolische Blutdruckerhöhung über 130 mm Hg kann von ganz verschiedenen Augenhintergrundbefunden begleitet sein. So konnte bei 6 von 17 Patienten mit maligner Hypertonie kein Papilloedem diagnostiziert werden. Patient Nr. 33 zeigt, daß ein normales Serumionogramm einen sekundären Hyperaldosteronismus nicht ausschließt. Auch die Symptomatik dieses Patienten spricht mit Nykturie, Gewichtsabnahme und Polydipsie für einen Hyperaldosteronismus. Die Diagnose einer Übersekretion dieses Hormons kann somit nur nach mehreren Bestimmungen sichergestellt werden. In Tabelle 8 waren 10 Patienten mit benigner Hypertonie angegeben. Bei 9 Patienten dieser Gruppe wurde eine postoperative Normotonie erzielt: bei Patient-Nr. 38 liegen nur Angaben über normale postoperative Elektrolytbilanzuntersuchungen vor. Schmerzen im Bereich der Nierenlager (Pat. Nr. 26 und 47), die mit akuten Veränderungen der Nierendurchblutung in Zusammenhang gebracht werden können, sowie massive Proteinurie sind für einen renovaskulären Hyperaldosteronismus charakteristisch, wenn auch selten. So nahm die Proteinurie, die bei manchen Patienten sehr stark wechselte, z. T. ganz excessive Werte an. Patient Nr. 36 schied in 24 Stunden 22 g Eiweiß aus und bei Patient Nr. 47 konnte pro l Urin bis zu 14,5 g Eiweiß gefunden werden.

Angaben über die Dauer der Hypertonie oder der Symptomatik liegen bei 22 Patienten vor. Zwischen maligner und benigner Hypertonie liegen keine wesentlichen Unterschiede vor, denn bei beiden Arten der Hypertonie beträgt die mittlere Beobachtungszeit ungefähr 10 Monate. Bei einem Altersvergleich zwischen den Patienten mit benigner und denen einer malignen Hypertonie fällt auf, daß bei maligner Hypertonie 4 Patienten jünger als 25 Jahre waren.

Eine Zusammenfassung der Patienten, deren Hypertonie und Hyperaldosteronismus nach chirurgischer Behandlung der Nierenarterienstenose wesentlich gebessert oder geheilt werden konnte, wird in Tabelle 11 aufgeführt. Dabei wird aufgrund der Höhe des diastolischen Druckes und der Augenhintergrundbefunde eine Aufgliederung der Patienten vorgenommen. Als maligne wird eine Hypertonie angesehen, wenn entweder eine diastolische Blutdruckerhöhung über 130 mm Hg vorliegt oder die Fundusspiegelung ein Papilloedem ergab. Alle anderen Patienten werden als benigne charakterisiert. Wie das Schema zeigt, haben von 27 Patienten 10 eine benigne Hypertonie und 17 eine maligne. Eine Konkordanz zwischen diastolischem Druck und Augenhintergrundbefund im Sinne einer malignen Hypertonie ergibt sich nur bei 6 von 17 Patienten. Trotz eines diastolischen Druckes über 130 mm Hg konnten bei 3 Patienten am Fundus nur arteriosklerotische Gefäßveränderungen ohne jegliche Exsudat- oder Blutansammlung beschrieben werden.



Mittelwert und Standardabweichung der Serumnatriumwerte und der Serumchloridwerte beim primären und renovaskulären Hyperaldosteronismus.



Um die Natrium-, Chlorid-, Kalium- und Bicarbonatkonzentrationen im Serum bei diesen Patienten besser beurteilen zu können, werden ihre Serum-elektrolytwerte denen von 97 Patienten mit einem operativ gesicherten Nebennierenrindentumor (Conn-Syndrom) in Tabelle 9 und 10 gegenübergestellt.

Ein Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der oben genannten Ionen ergab beim primären Hyperaldosteronismus für Natrium eine Serumkonzentration von 145 ± 4 mval/l, während die Werte beim renovaskulären Hyperaldosteronismus 133 ± 8 mval/l betragen. Beide Mittelwerte liegen somit außerhalb des üblichen Normbereiches (Tabelle 12); beim Conn-Syndrom oberhalb und beim Hyperaldosteronismus durch Nierenarterienstenose unterhalb der Norm. Auch unter Einbeziehung der einfachen Standardabweichung ergibt sich bei beiden Gruppen von Patienten keine Überschneidung der Bereiche der Standardabweichung (Abbildung). Während der Mittelwert der Chloridionenkonzentration beim primären Hyperaldosteronismus im Normbereich liegt, befindet er sich beim renovaskulären Hyperaldosteronismus mit 90 ± 9 mval/l deutlich im hypochloraemischen Bereich.

Tabelle 9: Serumelektrolytwerte beim primären Hyperaldosteronismus (mit Tumor)

Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Cl ⁻ mval/l	HCO ₃ ⁻ mmol/l	Literatur- nachweis	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Cl ⁻ mval/l	HCO ₃ ⁻ mval/l	Literatur- nachweis
140	2,0	98,5	37,0	52	148	2,5	101,5	34,5	6
150	1,8	90,0	53,0	74	142	2,6	96,5	36,3	71
138	2,5	98,0	40,0	14	145	3,5	91,4	21,5	16
147	2,9	97,0	33,0	56	138	3,3	103,0	31,0	114
151	2,2	101,0	27,6	62	150	2,1	99,0	35,0	27
146	2,5	107,0	35,0	75	140	2,8	98,0	-	66
148	2,5	103,0	23,0	32	145	2,2	99,0	40,6	127
134	2,4	100,0	32,0	58	141	2,7	87,0	34,0	139
151	1,6	102,0	40,0	139	138	3,2	99,0	29,0	139
148	2,6	99,0	33,0	139	145	1,9	105,0	32,0	139
147	1,9	103,0	32,0	139	151	1,6	89,0	42,0	139
147	2,9	102,0	30,0	139	147	2,0	95,0	31,0	139
144	2,5	94,0	34,0	139	140	2,6	100,0	32,0	139
145	2,8	96,0	34,0	139	145	2,3	90,0	39,0	139
145	2,7	98,0	26,0	139	141	3,6	99,0	26,0	139
139	3,0	106,0	28,0	139	145	3,3	103,0	31,0	139
148	2,8	93,0	35,0	139	146	2,4	100,0	32,0	139
144	2,7	101,0	33,8	172	144	3,1	98,0	38,5	172
142	3,0	102,0	30,8	172	146	2,5	99,0	39,9	172
144	2,6	102,0	33,2	172	143	3,6	103,0	33,8	172
142	2,5	101,0	32,5	172	144	3,0	100,0	34,0	172
144	2,1	97,0	40,0	49	150	2,7	104,0	30,0	145
138	2,0	89,0	44,0	122	141	2,5	107,0	37,0	122
140	2,3	110,0	24,0	122	140	2,6	90,0	38,0	122
144	2,5	107,0	31,0	122	156	2,6	107,0	31,5	172

Tabelle 10: Serumelektrolytwerte beim primären Hyperaldosteronismus (mit Tumor)

Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Cl ⁻ mval/l	HCO ₃ ⁻ mmol/l	Literatur- nachweis	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Cl ⁻ mval/l	HCO ₃ ⁻ mmol/l	Literatur- nachweis
139	2,8	99,0	34,0	172	140	2,3	107,0	29,0	172
149	2,3	93,0	43,5	67	145	2,6	94,0	31,5	30
143	2,6	100,0	30,8	30	147	3,2	100,0	37,0	30
155	3,0	97,0	23,0	119	152	2,4	97,0	35,0	119
150	1,9	95,0	36,0	171	150	1,9	92,0	43,0	171
142	2,4	97,8	27,8	171	149	1,9	92,0	37,0	171
146	3,2	95,5	34,3	171	147	2,6	94,4	39,8	171
142	2,2	99,5	29,1	171	145	1,8	98,0	34,9	171
147	1,5	90,0	41,8	171	154	2,6	98,0	32,0	171
144	2,0	99,0	34,0	35	149	2,1	102,0	36,0	36
148	3,2	100,5	30,5	64	150	1,9	91,0	33,0	57
147	2,5	99,0	32,0	57	150	1,9	95,0	36,0	9
153	1,9	92,0	43,0	9	141	2,0	102,0	32,8	126
142	3,1	104,3	31,8	10	143	2,0	99,0	34,7	73
148	2,5	100,0	38,0	196	145	2,1	96,0	35,0	196
153	2,6	109,0	30,5	196	145	3,0	88,0	35,8	105
143	1,8	90,0	31,2	105	141	2,4	99,0	27,1	105
147	2,5	98,0	-	48	149	2,4	100,0	35,0	48
144	2,9	104,0	34,8	86	142	2,7	100,0	-	66
144	2,7	106,1	30,0	75	147	1,7	104,0	29,0	75
148	2,4	99,0	26,0	75	146	3,4	103,0	34,0	75
147	2,8	93,0	38,0	75	148	2,7	104,0	33,0	75
148	2,8	102,0	38,0	75	148	3,1	103,0	34,0	75
135	2,4	80,6	37,8	140					

Tabelle 11: Charakterisierung der Hypertonie bei sekundärem Hyperaldosteronismus infolge Nierenarterienstenose.
Die Anzahl der Patienten mit maligner Hypertonie wird je nach der Zahl der positiven Kriterien aufgeteilt. Funduseinteilung s. Seite 13/14.

	Patienten - zahl	Diast. Druck ≥130 mm Hg	Fundusgrad				keine Angaben über den Fundus
			I	II	III	IV	
"benigne" Hypertonie	10		3	3	3		1
"maligne" Hypertonie	17	14	1	3	2	9	2
	(6)	+				+	
	(8)	+					
	(3)					+	

Tabelle 12: Serumelektrolytwerte beim primären und renovaskulären Hyperaldosteronismus arithm. Mittelwerte und Standardabweichungen aus Einzelwerten von Literaturangaben zusammengestellt (s. Tab. 6, 7, 8, 9, 10).
Normalwerte der I. Med. Klinik und Poliklinik Mainz

mval/l	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Normalwerte	135 -	3,8 - 5,2	98 - 106	25 - 28
primärer Hyperaldosteronismus (97 Patienten)	145 ±	2,5 ± 1,5	99 ±	40 ± 5
renovaskulärer Hyperaldosteronismus (25 Patienten)	133 ±	2,8 ± 0,6	90 ±	32 ± 2

IX. DISKUSSION

Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Ergebnisse

Ein Hyperaldosteronismus kann aufgrund von Elektrolytveränderungen vermutet und durch Aldosteronbestimmungen gesichert werden. Um diese Werte miteinander vergleichen zu können, müssen sie unter den gleichen Bedingungen bestimmt werden, d.h. physiologische Einflüsse wie Na^+ - und K^+ -Gehalt der Nahrung, Tages- und Muskelaktivitätsschwankungen müssen berücksichtigt werden. Während Einflüsse von Seiten der Kost, solange es sich nicht um eine Diät oder allzu einseitige Nahrungsaufnahme handelt, sich relativ wenig in den Meßwerten ausdrücken, führen die Antihypertonika und Saluretika je nach Präparat, Kombination und Dosis sehr schnell zu Veränderungen. Therapiebedingte Änderungen wurden, soweit sie aus den Veröffentlichungen hervorgehen, durch Verwendung der Werte bei der Aufnahme in die Klinik auszuschalten versucht. Die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden und ihre individuelle Durchführung machen einen strengen statistischen Vergleich der Meßwerte unmöglich. Die Patienten stellen hinsichtlich Rasse, Nationalität, Alter und Geschlecht kein einheitliches und damit vergleichbares Kollektiv dar. Auch wird die Beurteilung der Dignität der einzelnen Meßwerte in ihrer Relation zueinander die Autoren zu verschiedenen diagnostischen Ergebnissen führen; das ist ein Grund dafür, daß zu endgültigen Aussagen in dieser Arbeit nur solche Patienten herangezogen werden, deren Diagnose durch chirurgische Intervention und nachfolgende Besserung oder Heilung verifiziert werden kann. Die Charakterisierung des Blutdrucks ist insofern schwierig, als er meistens größeren Schwankungen unterworfen ist (93) und die Festlegung eines diastolischen Druckes von 130 mm HG als Kriterium der Malignität eine willkürliche Grenze ist. Die Heranziehung des Augenhintergrundbefundes zur Charakterisierung des Hypertonus ist insofern günstiger, als er im Vergleich zum Blutdruck keine großen Schwankungen zeigt.

Wenn in dieser Arbeit trotz der oben genannten Einschränkungen Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben werden, so deshalb, weil es wegen der relativen Seltenheit des Krankheitsbildes nur an Hand eines Kollektivs aus der Literatur möglich ist, einen groben Überblick zu bekommen.

Verlaufsform des renovaskulären Hyperaldosteronismus

Die Hypertonie beim primären Hyperaldosteronismus wird als benigne beschrieben im Gegensatz zum Hochdruck des sekundären Hyperaldosteronismus infolge Nierenarterienstenose (42, 87, 119, 168). Inzwischen sind auch Patienten beschrieben worden, deren Hypertonie beim Conn-Syndrom als maligne zu bezeichnen ist (58, 115). Bei einer Differenzierung des Hypertonus, die nach demselben Schema erfolgte wie in dieser Arbeit, ergab sich bei 77% von 86 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus eine benigne Hypertonie; 23% waren als maligne einzustufen (135).

Eine Gegenüberstellung von Patienten mit nachgewiesener Nierenarterienstenose, deren pathogenetische Bedeutung durch postoperative Besserung und Heilung von Hypertonie und Hyperaldosteronismus sichergestellt ist, ergab, daß von 27 Patienten 17 eine maligne Hypertonie entwickelt haben und 10 eine benigne. Was den Malignitätsbegriff der Hypertonie nach KEITH, WAGENER und BARKER (1939) anbetrifft, lag bei 9 von 24 Patienten ein Papillenoedem vor.

Bei Betrachtung der Dauer der Symptomatik und der Hypertonie bis zur Diagnosestellung ergaben sich beim sekundären Hyperaldosteronismus Schwankungen zwischen einem Monat und maximal 4 Jahren. Diese Zeit ist außerordentlich kurz; die mittlere Beobachtungszeit beträgt nur etwa 10 Monate, während sie sich beim primären Hyperaldosteronismus auf 6 1/2 Jahre belief (135). Die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus wird deshalb so spät gestellt, weil der Organismus den Kaliumverlust recht lange ausgleichen kann, so daß eine Normokaliaemie trotz negativer Kaliumbilanz aufrechterhalten werden kann (45).

Obwohl die genaue Datierung eines Krankheitsbeginnes unmöglich ist und von zufälligen Faktoren beeinflusst werden kann, zeigt dieser eklatante Unterschied die Progredienz der Symptomatik beim renovaskulären Hyperaldosteronismus. Interessanterweise ergibt sich dabei kein Unterschied zwischen der Verlaufs-dauer der benignen und der malignen Hypertonie. Ein häufiger Grund für die schnelle Entwicklung der Hypertonie ist eine Thrombose der Nierenarterie. Bei Patient Nr. 36 entwickelte sich während der Untersuchungen aus dem Hämorrhagien und Exsudaten im Fundusbereich ein Papillenoedem.

CONN (41, 44) meint, daß exzessive Produktion von Aldosteron und Angiotensin zu einer malignen Hypertonie führt. Diese Arbeitshypothese gründet auf folgenden Beobachtungen:

1. Bei keinem der von ihm aufgeführten 145 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus fand er eine maligne Hypertonie (Papilloedem).
2. Bis 1961 hat er noch keinen benignen Hypertonus bei einem Nierenarterienverschluß gesehen.
3. Bei 3 Patienten mit einem Nebennierenrindentumor fand er keine Reninaktivität; dieser Befund konnte auch von BROWN und Mitarb. (20) bestätigt werden.
4. GENEST (1961) und LARAGH (1962) konnten zeigen, daß i. v. Applikation Angiotensin beim Menschen einen deutlichen Anstieg der Aldosteronsekretion hervorruft. Im Gegensatz zum primären Hyperaldosteronismus liegt nach SLATON und BIGLIERI (1965) und BROWN und Mitarb. (23) bei vielen Nierenarterienstenosen ein erhöhter Reninspiegel vor, so daß über Angiotensin ein erhöhter Aldosteronspiegel entstehen kann.

Der Entstehungsmodus der Hypertonie ist weder beim primären noch beim sekundären Hyperaldosteronismus infolge Nierenarterienstenose genau bekannt. Es ist theoretisch denkbar, daß für den rapiden Verlauf der renovaskulären Hypertonie der erhöhte Reninspiegel verantwortlich ist. Bei Hunden mit experimenteller Nierenarterienstenose ist das Plasmarenin nur während der akuten Phase erhöht (101), wohingegen der Spiegel bei der chronischen Hypertonie normal war. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Ratten gefunden (14). DISTLER und Mitarbeiter (1965) wiesen darauf hin, daß Elektrolytveränderungen an den Gefäßen zu einer veränderten Antwort auf Angiotensin II führen. Diese Elektrolytveränderungen können durch Aldosteron oder auch durch den Hochdruck allein hervorgerufen werden (109).

Bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Nebennierenrindenadenoms und einer Nierenarterienstenose ist an einen kausalen Zusammenhang zwischen Stenose und Hyperaldosteronismus zu denken oder umgekehrt (108, 121). Einige Autoren halten es für möglich, daß eine Nierenarterienstenose zu einer autonomen Aldosteronproduktion durch ein Adenom führen kann (87, 124, 173), während CONN (41) dies bezweifelt.

Auch aus der hier vorliegenden Kasuistik lassen sich keine sicheren Gründe für die Art der Hypertonie beim renovaskulären Hyperaldosteronismus angeben, da weder die Dauer der Hypertonie noch das gleichzeitige Vorhandensein von erhöhtem Renin- und Aldosteronspiegel eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Hochdruck zulassen.

Von entscheidender klinischer Bedeutung ist jedoch, daß die Art der renovaskulären Hypertonie mit Hyperaldosteronismus keine prognostische Bedeutung hat,

solange keine Beteiligung der kontralateralen Niere am Hochdruckgeschehen vorliegt, ist dabei auch die maligne Hypertonie durch operative Beseitigung der Nierenarterienstenose reversibel.

Der Plasmanatriumspiegel wurde schon 1961 von CONN (38) als ein differentialdiagnostisches Kriterium zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus angesehen.

Auf die Hyponatriämie bei der Nierenarterienstenose wiesen dann auch GOWENLOCK und WRONG (1962) hin. DANOWSKI stellte 1955 bei leichten Nierenerkrankungen häufig eine begleitende Hyponatriämie fest. Auch bei primärem Hyperaldosteronismus mit chronischer Pyelonephritis konnte eine etwas erniedrigte Plasmanatriumkonzentration beobachtet werden. Bei einer Untersuchung von BROWN und Mitarb. (24, 25) wurde ein signifikant umgekehrtes Verhältnis von Plasmanatrium und Reninkonzentration gefunden, unabhängig davon, ob eine Retinopathie vorlag ($p < 0,001$) oder nicht ($p < 0,01$); bei der Nierenarterienstenose mit Retinopathie war die Natriumkonzentration im Blut signifikant niedriger als bei Patienten ohne Nierenläsion ($p < 0,005$). Korrespondierende Aldosteronbestimmungen liegen von diesen Patienten jedoch nicht vor. Angiotensininfusionen führen nach PEART (1959), BOCK und KRECKE (1958) und GENEST und Mitarb. (1961) beim Normotoniker zur Abnahme des Urinvolumens und der Natriumausscheidung; beim Hochdruckpatienten kam unter Angiotensingabe eine Diurese und Natriurese zustande (19, 63). Da der natriuretische Effekt des Angiotensins aber nicht nur auf den Hochdruck beschränkt ist, sondern auch bei Ascites vorkommen kann und bei normal ernährten Ratten ohne Hochdruck unter Kochsalzinfusionen beobachtet werden kann (154), müssen der Angiotensinwirkung kompliziertere Mechanismen zugrunde liegen. So konnte auch bei Hochdruckpatienten während negativer Natriumbilanz Angiotensin eine Natriumretention herbeiführen (58). Diese Elektrolytveränderungen könnten von der Wirkung des Angiotensins auf die Niere hervorgerufen werden. Die Wirkung des Angiotensins variiert dabei mit Dosis, Dauer der Verabreichung, Höhe des arteriellen Blutdruckes und mit dem Natriumgleichgewicht. Niedrige Dosen von Angiotensin bewirkten eine Verringerung des Urinvolumens und der Na^+ -Ausscheidung, wohingegen größere Dosen eine Diurese in Gang brachten (4, 102, 129). Spezielle Untersuchungen über die Angiotensinwirkung auf getrennte Nieren bei einseitiger Nierenarterienstenose ergaben in den meisten Fällen keine unterschiedlichen Ergebnisse (21). Da die Antidiurese nach Angiotensin II auch bei geringfügig verändertem Glomerulumfiltrat nachweisbar war, wird von VANDER eine direkte tubuläre Wirkung diskutiert (183).

Während Kaliumionen- und Bicarbonatkonzentration zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus (Tabelle 12) keine wesentlichen Unterschiede erkennen lassen, fallen bei den Patienten mit renovaskulär bedingtem Hyperaldosteronismus z. T. extrem erniedrigte Chloridwerte im Plasma auf, die bei einzelnen Patienten unter 80 mval/l liegen. Auch der Mittelwert liegt mit 90 mval/l eindeutig im hypochlorämischen Bereich. Auf diese deutliche Hypochlorämie beim Hyperaldosteronismus infolge renaler Ischaemie gegenüber dem primären Hyperaldosteronismus wurde von HÄNZE (1967) bereits hingewiesen.

Da auch beim sog. Bartter-Syndrom sowohl Aldosteron- als auch Reninspiegel im Blut erhöht sind, d. h. also diesbezüglich dieselbe Konstellation vorliegt wie beim renovaskulären Hyperaldosteronismus, wurden die Serumelektrolytwerte von 4 Patienten zusammengestellt (8, 26, 95). Auch hierbei fallen, obwohl bei diesem Krankheitsbild keine Hypertonie, sondern eine Hypotonie vorhanden ist, stark erniedrigte Chloridionenkonzentrationen im Plasma auf.

Bei Hypertonikern konnten BROWN und PEART (1962) nachweisen, daß Angiotensininfusionen nicht nur zu einer Natriurese führen, sondern auch zu einer parallelen Chloridionenausscheidung, die sogar etwas größer war als die Natriumexkretion.

Tabelle 13: Serumelektrolytwerte beim Bartter-Syndrom

Na^+ mval/l	K^+ mval/l	Cl^- mval/l	HCO_3^- mval/l	Literatur- nachweis
130	2,2	75	34	8
132	2,0	77	37	8
135	2,7	91	32	95
135	1,6	80	31	26

Gesichtspunkte für eine Differentialdiagnose zwischen primärem und renovaskulärem Hyperaldosteronismus

Eine Differentialdiagnose zwischen beiden Krankheitsbildern wird dadurch erschwert, daß der röntgenologische Nachweis einer Nierenarterienstenose noch nicht den Schluß auf eine renovaskuläre Hypertonie zuläßt; denn nicht jede Nierenarterienstenose ist obligatorisch mit einem Hochdruck verbunden. WOLFF (190) veranschlagt, daß in nur 50% der Fälle die Nierenarterienstenose von einem Hypertonus erfolgt ist. VEYRAT und Mitarb. (1964) beobachteten nur in der Hälfte aller Fälle anatomisch verifizierter Nierenarterienstenosen mit Hypertonie einen erhöhten Reninspiegel im Nierenvenenblut. Grad und Dauer der Stenose sowie Integrität des juxtaglomerulären Apparates spielen beim Zustandekommen eines Hochdruckes eine bedeutende Rolle. Die Befunde der hier aufgeführten Patienten lassen erkennen, daß Serumelektrolytveränderungen mit Hyponatriämie und deutlicher Hypochlorämie unter bestimmten Voraussetzungen besser im Sinne eines renovaskulären Hyperaldosteronismus zu werten sind als eine maligne Hypertonie im Sinne einer diastolischen Blutdruckerhöhung über 130 mm Hg. Für einen renovaskulären Hyperaldosteronismus spricht auch die kurze Dauer der Symptomatik. Als relativ sicheres differentialdiagnostisches Kriterium zwischen beiden Formen des Hyperaldosteronismus wird von BROWN und CONN (22, 41) der erhöhte Plasmareninspiegel bei Nierenarterienstenosen mit hämodynamischen Auswirkungen betrachtet. Nach der Ansicht von SLATON und BIGLIERI (1965) ist das dabei verminderte bis normale Plasmavolumen (9, 161) und der verringerte Natriumgehalt des Plasmas dafür verantwortlich, daß keine Reninsuppression erfolgt. Angesichts der schwierigen Reninbestimmungsmethoden wird von manchen Autoren eine renale Biopsie mit Zählung der Granula der juxtaglomerulären Zellen vorgeschlagen (112, 127). Nach MARKS (1955), CROCKER und Mitarb. (1962) kann die Prognose einer renovaskulären Hypertonie davon abhängig gemacht werden. Sie ist offenbar dann günstig, wenn erhöhte Reninspiegel vorliegen bzw. der juxtaglomeruläre Index erhöht ist. Auch über den Angiotensininfusionstest kann auf einfache Art und Weise versucht werden, einen Rückschluß auf den endogenen Angiotensinspiegel zu gewinnen; dabei ist die vasopressorische Wirkung des infundierten Angiotensin II bei schon erhöhtem Plasmaangiotensin II-Spiegel geringer (116).

X. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Literatur werden Beobachtungen von 47 Hypertonikern zusammengestellt, bei denen eine Nierenarterienstenose mit Sicherheit oder vermutlich einen sekundären Hyperaldosteronismus hervorrief. An Hand von Hochdruckanamnese, Symptomatik, Befund und Therapieerfolg wird die Diagnose diskutiert. Die pathogenetische Relevanz einer Arterienstenose wird dann als gegeben angesehen, wenn ihre operative Beseitigung oder Nephrektomie der betroffenen Niere zur Besserung oder Heilung des Hyperaldosteronismus und der damit verbundenen Hypertonie führte. Hochdruck und Elektrolytkonstellation des Serums dieser Patienten werden an Hand eines Differenzierungsschemas ausgewertet. Die Elektrolytwerte des Serums werden ferner mit denen eines Kollektivs von Kranken, die an primärem Hyperaldosteronismus litten, verglichen.

1. Bei 17 von 27 Patienten mit gesichertem renovaskulärem Hyperaldosteronismus ergibt sich eine maligne Hypertonie, d.h. der diastolische Blutdruck ist über 130 mm Hg erhöht und/oder es liegt ein Papillenoedem vor. Wird der Definition der malignen Hypertonie nur ein Papillenoedem zugrunde gelegt (38, 117), so ist nur bei 9 von 24 Patienten eine maligne Hypertonie vorhanden.
2. Die mittlere Beobachtungsdauer der Symptomatik eines renovaskulären Hyperaldosteronismus beträgt unabhängig von der Art der Hypertonie nur 10 Monate.
3. Die Serumnatrium-Konzentration liegt im Mittel mit 133 mval/l um etwa 10% niedriger als beim primären Hyperaldosteronismus (145 mval/l Mittelwert von 97 Patienten). Der Mittelwert der Chloridkonzentration zeigt mit 90 mval/l einen deutlich niedrigeren Wert als beim primären Hyperaldosteronismus (94 Patienten) mit 99 mval/l.

Die Ergebnisse werden einer kritischen Beurteilung unterzogen und die sich hieraus ergebenden Konsequenzen besprochen

XI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, H. M., G. H. MUDGE: Effect of potassium on intracellular bicarbonate in slices of kidney cortex
J. Clin. Invest. 34 (1955) 1691-1697
2. AUGUST, J. Th., D. H. NELSON, G. W. THORN: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1549-1555
3. AUGUST, J. Th., D. H. NELSON: Adjustment to aldosterone or desoxycorticosterone acetate induced sodium retention in patients with addison's disease
J. Clin. Invest. 38 (1959) 1964-1971
4. BARRACLOUGH, M. A.: Dose dependent opposite effects of angiotensin on renal sodium excretion
Lancet, London (1965) 987-988
5. BARRACLOUGH, M. A., B. BACCHUS, J. J. BROWN et al.: Plasma-renin and aldosterone secretion in hypertensive patients with renal or renal artery lesions
Lancet, London (1965) 1310-1313
6. BARTTER, F. C., E. G. BIGLIERI, P. PRONOVE and C. S. DELEA: Effect of changes in intravascular volume on aldosterone secretion in man
in: An international Symposium on Aldosterone
ed.: A. F. Muller and C. M. O'Connor, London 1958, 100-110
7. BARTTER, F. C., A. G. T. CASPER, C. S. DELEA and J. D. H. SLATER: On the role of the kidney in control of adrenal steroid production
Metabolism, Baltimore 10 (1961) 1006-1020
8. BARTTER, F. C., P. PRONOVE, J. R. JR. GILL, R. C. MAC CARDLE: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: A new syndrome
Amer. J. Med. 33 (1962) 811-828
9. BIGLIERI, E. G., P. H. FORSHAM: Studies on the expanded extracellular fluid and responses to various stimuli in primary aldosteronism
Amer. J. Med. 30 (1961) 564-576
10. BIGLIERI, E. G., M. B. MC ILROY: Abnormalities of renal function and circulatory reflexes in primary aldosteronism
Circulation (Baltimore) 33 (1966) 78-86

11. BING, J., B. WIBERG: Localisation of renin in the kidney
Acta path. microbiol. Scand. 44 (1958) 138-145
12. BLAGG, C. R., J. N. GLANVILLE: Bilateral renal artery stenosis with
aldosteronism
Brit. J. Radiol. 37 (1964) 554-557
13. BLAIR-WEST, J. R., J. P. COGHLAN, D. A. DENTON et al.: Effect of
variations of plasma sodium concentration on the adrenal response to
angiotensin II
Circulat. Res. 17, (1965) 386-393
14. BLAQUIER, P., D. F. BOHR, S. W. HOOBLER: Evidence against an increase
in circulating pressor material in renal hypertensive rats
Amer. J. Physiol. 198 (1960) 1148-1152
15. BOCK, K. D., H. J. KRECKE: Die Wirkung von synthetischem Hypertensin
II auf die PAH- und Insulin-Clearance, die renale Haemodynamik
und die Diurese beim Menschen
Klin. Wschr. 36 (1958) 69-74
16. BÖHM, P., K. W. FRITZ, J. M. BAYER et al.: Ein Fall von primärem
Aldosteronismus
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 1161-1165
17. BOYD, C. H., L. G. LEWIS: Nephrektomy for arterial hypertension
J. Urol. 39 (1938) 627-635
18. BROOKS, R. V., R. R. MC SWINEY, F. T. G. PRUNTY, F. J. WOOD:
Potassium deficiency of renal and adrenal origin
Amer. J. Med. 23 (1957) 391-407
19. BROWN, J. J., W. S. PEART: The effect of angiotensin on urine flow and
electrolyte excretion in hypertensive patients
Clin. Sc. 22 (1962) 1-17
20. BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER et al.: Plasma renin in a case
of Conn's syndrome with fibrinoid lesions: use of spiro lactone in
treatment. Brit. Med. J. (1964) 1636-1637
21. BROWN, J. J., G. K. MATTHEW, J. I. S. ROBERTSON: The effect of
angiotensin on the function of the separate kidneys in patients with
unilateral renal artery stenosis
Clin. Sc. 26 (1964) 381-395
22. BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON:
Variations in plasma renin concentration in several physiological and
pathological states
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964) 201-206

23. BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON:
Plasma renin concentration in human hypertension
I. Relationship between renin, sodium and potassium
Brit. Med. J. (1965) 144
24. BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON:
Plasma renin concentration in human hypertension
II. Renin in relation to aetiology
Brit. Med. J. (1965) 1215-1219
25. BROWN, J. J., D. L. DAVIES, A. F. LEVER, J. I. S. ROBERTSON:
Plasma renin concentration in human hypertension
III. Renin in relation to complications of hypertension
Brit. Med. J. (1966) 505-508
26. BRYAN, G. T., R. C. MAC CARDLE, F. C. BARTTER:
Hyperaldosteronism, hyperplasia of the juxtaglomerular complex,
normal blood pressure and dwarfism.
Pediatrics 37 (1966) 43-50
27. BUCHT, H., J. BERGSTRÖM, B. LINDHOLMER et al.: Catheterization
of the left adrenal vein for contrast injection and steroid analysis in
a case of Conn's syndrome
Acta med. Scand. 176 (1964) 233-241
28. CANNON, P. J., R. P. AMES, J. H. LARAGH: The character of the aldo-
sterone response to changes in potassium balance and to angiotensin:
Dependence of both effects upon sodium balance
J. Clin. Invest. 43 (1964) 1294
29. CAPERS, Th. H., G. J. RACE: Primary aldosteronism without adrenal
adenomata
Arch. Path. Chicago 69 (1960) 142-146
30. CAREY, L. C., E. H. ELLISON: Primary hyperaldosteronism and related
hypertension
Arch. Surg. Chicago 82 (1961) 888-903
31. CARPENTER, C. C. J., J. O. DAVIS, C. R. AYERS: Relation of renin,
angiotensin II and experimental renal hypertension to aldosterone
secretion
J. Clin. Invest. 40 (1961) 2026-2042
32. CAVELL, B., E. SANDEGÅRD, B. HÖKFELT: Primary aldosteronism
due to an adrenal adenoma in a three year old child
Acta Paediatr. Stockholm 53 (1964) 205-212
33. CHALMERS, T. M., M. G. FITZGERALD, A. H. JAMES, H. SCARBOROUGH:
Conn's syndrome with severe hypertension
Lancet, London 270 (1956) 127-132

34. COHEN, E. L., D. R. ROVNER, J. W. CONN, W. M. BLOUGH: The effects of position, exercise, and sodium intake in plasma renin activity in normal people
Clin. Res. 12 (1964) 362
35. COHEN, R. J., R. C. SEVERANCE, E. G. WHITING, G. D. LUNDBERG: A study of the juxtaglomerular body in primary aldosteronism
Ann. Int. Med. 62 (1965) 569-575
36. CONN, J. W.: Primary aldosteronism
J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 46 (1955) 661-664
37. CONN, J. W.: Aldosterone in clinical medicine past, present and future. Arch. Int. Med., Chicago 97 (1956) 135-144
38. CONN, J. W., E. S. CONN: Primary Aldosteronism versus hypertensive disease with secondary aldosteronism
Recent Prog. in Hormone Res. 17
New York and London (1961) 389-414
39. CONN, J. W.: Diskussion über primären Hyperaldosteronismus
in: Recent Prog. Hormone Res. 17 (1961) 434
40. CONN, J. W.: Aldosteronism in man P. 2
Amer. J. Med. Ass. 183 (1963) 871-878
41. CONN, J. W., E. L. COHEN, D. R. ROVNER: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism
Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease
J. Amer. Med. Ass. 190 (1964) 213-221
42. CONN, J. W., R. F. KNOFF, R. M. NESBIT: Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases
Amer. J. Surg. 107 (1964) 159-173
43. CONN, J. W.: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance
N. England J. Med. 273 (1965) 1135-1143
44. CONN, J. W.: Aldosteronismus
Med. Prisma 2 (1966) 14
45. CONN, J. W., D. R. ROVNER, E. L. COHEN, R. M. NESBIT: Normokaliaemic primary aldosteronism. Its masquerade as "essential hypertension"
J. Amer. Med. Ass. 195 (1966) 21-26
46. COOPER, D. Y., J. C. TOUCHSTONE, J. M. ROBERTS et al.: Steroid formation by adrenal tissue from hypertensives
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1524-1536

47. COPE, C. L., G. NICOLIS, B. FRASER: Measurement of aldosterone secretion rate in man by the use of a metabolite
Clin. Sc. 21 (1961) 367-380
48. CORTES, F., C. R. SHUMAN, B. J. CHANNICK: Primary aldosteronism, observations on 2 cases
Amer. J. Med. Sc. 239 (1960) 324-337
49. CRANE, M. G., P. J. VOGEL, K. J. RICHLAND: Observations on a presumptive case of primary aldosteronism
J. Laborat. Clin. Med. St. Louis 48 (1956) 1-12
50. CROCKER, D. W., R. A. NEWTON, E. M. MAHONEY, J. H. HARRISON: Hypertension due to primary renal ischaemia:
A correlation of juxtaglomerular cell counts with clinicopathological findings in twenty-five cases
N. England J. Med. 267 (1962) 794-800
51. DANOWSKI, T. S.: The problem of hypokalaemia
Arch. inter. Med. 95 (1955) 370-373
52. DAVIGNON, J., G. TREMBLAY, W. NOWACZYNSKI et al.: Parallel biochemical and histochemical studies of an adrenacortical adenoma from a patient with primary aldosteronism
Acta endocr., K'hvn 38 (1961) 207-219
53. DAVIS, O. J., J. T. HIGGINS Jr., J. URQUHART: Relation of renin and angiotensin II to aldosterone secretion and sodium excretion in: Aldosterone
ed.: E. E. Baulieu, P. Robel, Oxford (1964) 175-186
54. DEANE, H. W., M. C. MASSON: Adrenal cortical changes in rats with various types of experimental hypertension
J. Clin. Endocr. 11 (1951) 193-208
55. DEANE, H. W., B. L. RUBIN, E. C. DRICKS et al.: Trophoblastic giant cells in placentas of rats and mice and their probable role in steroid-hormone production
Endocrinology 70 (1962) 407-419
56. DECK, K. A., A. BONER, W. SIEGENTHALER et al.: Klinik und Laboratorium bei zwei Fällen von Conn-Syndrom
Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 1777-1781
57. DE GRAEFF, J., A. STRUYVENBERG, L. D. F. LAMEIJER: The role of chloride in hypokalemic alkalosis
Amer. J. Med. 37 (1964) 778-788
58. DEL GRECO F., R. DOLKART, J. SKOM, H. METHOD: Association of accelerated (Malignant) hypertension in a patient with primary aldosteronism. J. Clin. Endocr. 26 (1966) 808-814

59. DEROT, M., G. TCHOBROUTSKY, P. MAUVAIS-JARVIS, J. GUEDON:
Hypertension artérielle sévère déplétion potassique
J. Urol. Néphrol. 67 (1961) 57-67
60. DISTLER, A., H. LIEBAU, H. P. WOLFF: Action of angiotensin on
sympathetic nerve endings in isolated blood vessels
Nature (London) 207 (1965) 764-765
61. DOLLERY, C. T., R. SHACKMAN, J. SHILLINGFORD: Malignant hyper-
tension and hypokalaemia-cured by nephrectomy
Brit. Med. J. (1959) 1367-1371
62. DUPASQUIER, E.: Un cas de conn asymptomatique
Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 226-233
63. DUSTAN, H., C. NIJENSON, A. C. CORCORAN: Natriuretic-diuretic
effect of angiotensin in essential hypertension
J. Clin. Invest. 34 (1955) 931
64. EALES, L., G. C. LINDER: Primary aldosteronism
Quart. J. Med. 25 (1956) 539-564
65. FARREL, G. L., R. C. BANKS, S. KOLETSKY: The effect of corticosteroid
injection on aldosterone secretion
Endocrinology 58 (1956) 104-108
66. FAVRE, H., J. P. JUNOD, J. de LUNA et al.: A propos de deux nouveaux
cas de syndrome de Conn
Sem. hôp., Paris 40 (1964) 185-189
67. FINE, D., L. E. MEISELAS, J. COLSKY and S. OXENHORN:
Primary aldosteronism. *N. England J. Med.* 256 (1957) 147-152
68. FISHER, E. R.: Correlation of juxtaglomerular granulation, pressor
activity and enzymes of macula densa in experimental hypertension.
Lab. Invest. 10 (1961) 707-718
69. FISHER, E. R., M. TAMURA: Effect of aldosterone on juxtaglomerular
index zona glomerulosa of normotensive and hypertensive rats
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 118 (1965) 402-405
70. FLOOD, C., D. S. LAYNE, S. RAMCHARAN et al.: An investigation
of the urinary metabolites and secretion rates of aldosterone and
cortisol in man and a description of methods for their measurement
Acta endocr., K'hvn. 36 (1961) 237-264
71. FÖRSTER, H.: Conn-Syndrom und Conn-ähnliche Syndrome
Praxis, Bern, 20 (1966) 574-582
72. FOLKOW, B.: Structural, myogenic, humoral and nervous factors
controlling peripheral resistance, in: *Hypotensive Drugs*
ed.: M. Harrington, London, New York 1956, 163-174

73. FORD, H. C., L. W. BLUEMLE, W. S. BLAKEMORE, W. S. JEFFERS:
Primary aldosteronism
Arch. Int. Med., Chicago 109 (1962) 55-59
74. FOYE, L. V. Jr., Th. V. FEICHTMEIR: Adrenal cortical carcinoma
producing solely mineralcorticoid effect
Amer. J. Med. 19 (1955) 966-975
75. FRITZ, K. W., M. GESSWEIN, F. H. FRANKEN, H. BETHGE: Die Bedeu-
tung von Spironolacton für die Diagnose des primären Aldosteronismus
Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964) 1993-1998
76. GALE, I., H. J. JORY, L. MULLIGAN, J. W. WOOLLEN: Primary aldoster-
onism. Amer. J. Med. 28 (1960) 311-322
77. GENEST, J.: Angiotensin, aldosterone and human arterial hypertension
Canad. Med. Ass. J. 84 (1961) 403-419
78. GENEST, J., P. BIRON, E. KOIW et al.: Adrenocortical hormones in
human hypertension and their relation to angiotensin
Circulat. Res. 9 (1961) 775-791
79. GENEST, J., J. de CHAMPLAIN, R. VEYRAT et al.: Role of the renin-
angiotensin-system in various physiological and pathological states
Hypertension 13 (1965) 97-116
80. GILBERT, J. W., N. H. BELL, F. C. BARTTER: Primary aldosteronism
Amer. J. Surg. 158 (1963) 195-204
81. GINN, H. E., W. O. SMITH, J. F. HAMMASTEN, D. SYNDER: Renal
tubular secretion of magnesium in dogs
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 101 (1959) 691-702
82. GOLDBERG, M., D. K. MCCURDY: Hyperaldosteronism and hyper-
granularity of the juxtaglomerular cells in renal hypertension
Ann. Int. Med. 59 (1963) 24-36
83. GOLDBLATT, H., J. LYNCH, R. F. HANZAL, W. W. SUMMERVILLE:
Studies on experimental hypertension
J. Exper. Med. 59 (1934) 347-379
84. GOLDBLATT, H.: The renal origin of hypertension
ed.: R. Cannon (Publication American lecture series 14) Springfield 1948
85. GOORMAGHTIGH, N.: Facts in favour of an endocrine function of the
renal arterioles. J. Path. Bact. 57 (1945) 392-393
86. GORDON, G. B., A. EICHENHOLZ: Unusual renal function associated
with saluresis accompanying water loading in a case of primary
aldosteronism. J. Laborat. Clin. Med., St. Louis 57, 257-268
87. GOWENLOCK, A. H., O. WRONG: Hyperaldosteronism secondary to
renal ischaemia. Quart. J. Med. 31 (1962) 323-343

88. GROSS, F., P. LOUSTALOT, R. MEIER: Production of experimental hypertension by aldosterone
Acta endocr., K'hvn 26 (1957) 417-423
89. GROSS, F.: Nebennierenrindenfunktion und renale Pressormechanismen bei experimenteller Hypertonie
In: Essentielle Hypertonie, Ein internationales Symposium
ed.: K. D. Bock, P. Cottier, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960, 105-126
90. GROSS, F., G. SCHAECHTLIN, H. BRUNNER, G. PETERS: The role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964) 258-262
91. GROSS, F., H. BRUNNER and M. ZIEGLER: Renin-Angiotensin System, Aldosterone, and Sodium Balance
Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 119-177
92. GROSS, F.: Renin-Angiotensin-System und Pathogenese des renalen Hochdrucks, in: Aktuelle Probleme der Nephrologie
ed.: Wolff, H. P., F. Krück; Berlin-Heidelberg-New York 1966, 123-151
93. HAGANS, J. A., A. A. BRUST: The natural history of hypertension
Amer. J. Med. 28 (1960) 905-912
94. HÄNZE, S., A. KLEINSCHMIDT, G. STARK: Über das Syndrom des primären Hyperaldosteronismus bei Nierenarteriendrosselung
Klin. Wschr. 41 (1963) 219-224
95. HÄNZE, S., C. A. PIERACH, G. STARK: Das Bartter-Syndrom
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 2041-2044
96. HÄNZE, S., C. A. PIERACH, R. NEHER, F. W. KAHNT: Beitrag zur Klinik und Biochemie des primären Hyperaldosteronismus
Klin. Wschr. 44 (1966) 1252-1256
97. HÄNZE, S.: Die endokrin bedingten hypokaliämischen Alkalosen
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 1033-1039
98. HALPERN, B., P. MILLIEZ, Ph. MEYER, G. LAGRUE: Increase in sodium content in the arterial walls during experimental hypertension
Nature (London) 201 (1964) 505
99. HARDY, J. D., W. R. WEBB, C. MCCAA: Renal hypertension with elevated aldosterone
Arch. Surg. 86 (1963) 374-377
100. HARTROFT, P. M., L. E. SUTHERLAND, W. S. HARTROFT: Juxtaglomerular cells as the source of renin: further studies with the fluorescent antibody technique and the effect of passive transfer of antirenin
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964) 163-166

101. HAYNES, F. W., L. DEXTER: Renin hypertensinogen and hypertensinase concentration of blood of dogs during development of hypertension by construction of renal artery
Amer. J. Physiol. 150 (1947) 190-197
102. HEALY, J. K., C. BARGENA, J. M. BRIAN et al.: Renal pressor action of angiotensin in normal dog
Amer. J. Physiol. 208 (1965) 1093-1099
103. HEBERER, G.: Neue Wege in der chirurgischen Hypertoniebehandlung
Ärztl. Fortbil. 3 (1962) 116-121
104. HELMER, O. M., W. E. JUDSON: Diagnostic and prognostic values of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension
Hypertension 13 (1965) 79-89
105. HEWLETT, J. S., E. P. MC CULLAGH, G. L. FARREL et al.: Aldosterone producing tumors of the adrenal gland
J. Amer. Med. Ass. 164 (1957) 719-726
106. HÖKFELT, B.: Diskussion über Nierenarterienstenose
in: Schock Pathogenese und Therapie
ed.: K. D. Bock, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 237-238
107. HÖKFELT, B.: Der primäre Aldosteronismus
Verh. Dtsch. ges. inn. Med. 68 (1962) 616-629
108. HOET, J. J. Jr., L. MOLINEAU: Conn-syndrome: the effect of amphenone
Acta endocr., K'hn 33 (1960) 375-387
109. HOLLANDER, W., I. MADOFF, D. M. KRAMSCH, S. YAGI: Arterial wall metabolism in experimental hypertension of coarctation of the aorta. Hypertension 13 (1965) 191-201
110. HOLLEY, K. E., J. C. HUNT, A. L. BROWN et al.: Renal artery stenosis
Amer. J. Med. 37 (1964) 14-22
111. HUNT, J. C.: Symposium on hypertension associated with renal artery disease. Clinical aspects
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 36 (1961) 707-712
112. ITSKOVITZ, H. D., E. A. HILDRETH, A. M. SELLERS, W. S. BLAKEMORE: The granularity of the juxtaglomerular cells in human hypertension
Ann. Int. Med. 59 (1963) 8-23
113. JACOBELLIS, M., E. MUNTWYLER, G. E. GRIFFIN: Enzyme concentration changes in the kidneys of protein - and/or potassium deficient rats
Amer. J. Physiol. 178 (1954) 477-482

114. JORDAAN, L., M. de VILLIERS, F. ZAIDY, W. J. PEPLER: Primary aldosteronism. *Brit. J. Surg.* 53 (1966) 535-537
115. KAPLAN, N. M.: Primary aldosteronism
J. England J. Med. 269 (1963) 1282-1286
116. KAPLAN, N. M., J. G. SILAH: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease
J. Clin. Invest. 43 (1964) 659-669
117. KEITH, N. M., H. P. WAGENER, N. W. BARKER: Some different types of essential hypertension; their course and prognosis
Amer. J. Med. Sc. 197 (1939) 332-343
118. KINCAID-SMITH, P., J. MC MICHAEL, E. A. MURPHY: The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension)
Quart. J. Med. 27 (1958) 117-153
119. KOCZOREK, KH. R.: Primärer Aldosteronismus (Conn-syndrom)
Internist 5 (1964) 32-47
120. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Nachdr. d. 1. Aufl., Stuttgart 1964, 47
121. LAIDLAW, J. C., E. R. YENDT, A. G. GORNALL: Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism
Metabolism, Baltimore 9 (1960) 612-623
122. LARAGH, J. H., S. ULICK, V. JANUSZEWICZ et al.: Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension
J. Clin. Invest. 39 (1960) 1091-1106
123. LARAGH, J. H.: Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrine, aldosterone secretion and electrolyte metabolism in man
Circulation 25 (1962) 203-211
124. LARAGH, J. H., P. J. CANNON, R. P. AMES: Aldosterone in man
in: *Aldosterone*; ed.: Baulieu, E. E. and P. Robel
Oxford 1964, 427-448
125. LEE, J. B., B. G. COVINO, B. H. TAKMAN et al.: Renomedullary vasodepressor substance medullin: isolation, chemical characterization and physiological properties
Circulat. Res. 17 (1965) 57-77
126. LENNON, E. J., P. P. RUETZ, W. W. ENGSTROM: Reversal of diurnal rhythm in excretion of water and salt in primary hyperaldosteronism
Amer. J. Med. 30 (1961) 475-485
127. LINDAUER, M. A., H. D. ITSKOVITZ: Renal biopsy in hyperaldosteronism
Amer. J. Cardiol. 14 (1964) 553-555

128. LOUIS, L. H., J. W. CONN: Primary aldosteronism: Content of adrenocortical steroids in adrenal tissue
Recent Progr. Hormone Res. 17 (1961) 415-436
129. LOUIS, W. J., A. E. DOYLE: Renal action of angiotensin II
Hypertension 13 (1965) 117-125
130. LUETSCHER, J. A. Jr., R. H. CURTIS: Relationship of aldosterone in urine to sodium balance and to some other endocrine functions
J. Clin. Invest. 34 (1955) 951
131. MADER, I. J., L. T. ISERI: Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesiemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone-like mineralocorticoid
Amer. J. Med. 19 (1955) 976-988
132. MARKS, B. L.: Aspiration biopsy of the kidney in the appraisal of unilateral renal disease with hypertension: report of a case
Med. J. Australia 42 (1955) 684-687
133. MARX, A. J., H. W. DEANE, T. F. MOWLES et al.: Chronic administration of angiotensin in rats: changes in blood pressure, renal and adrenal histophysiology and aldosterone production
Endocrinology 73 (1963) 329-337
134. MC CUBBIN, J. W., I. H. PAGE: Renal pressure system and neurogenic control of arterial pressure
Circulat. Res. 12 (1963) 553-561
135. MICHELMANN, L.: Über die Verlaufsform der Hypertonie beim primären Aldosteronismus
Med. Diss., Mainz 1966
136. MILLER, R. B., I. TYSON, A. S. RELMAN: pH of isolated resting skeletal muscle and its relation to potassium content
Amer. J. Physiol. 204 (1963) 1048-1054
137. MILLS, J. H.: Clinical aspects of adrenal function
Oxford 1964, 143
138. MILNE, M. D.: Potassium-losing nephritis and primary aldosteronism
Proc. Roy. Soc. Med., London 48 (1955) 780-781
139. MINDER, E., N. G. MARKOFF, R. NEHER, F. W. KAHNT: Ein operativ geheilter Fall von Conn'schem Syndrom
Schweiz. med. Wschr. 94 (1964) 622-627
140. MOBLEY, J. E., J. W. HEADSTREAM, J. MELBY: Primary aldosteronism
J. Amer. Med. Ass. 180 (1962) 1056-1058
141. MUIRHEAD, E. E., F. JONES, J. A. STIRMAN: Antihypertensive property in renovascular hypertension of extract from renal medulla
J. Laborat. Clin. Med., St. Louis 56 (1960) 167-180

142. MUIRHEAD, E. E., B. BROOKS, M. KOSINSKI et al.: Renomedullary antihypertensive principle in renal hypertension
J. Laborat. Clin. Med., St. Louis 67 (1966) 778-791
143. MULROW, P. J., W. F. GANONG: Stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II
Yale J. Biol. 33 (1961) 386-395
144. MULROW, P. J., W. F. GANONG, G. CERA, A. KULJIAN: The nature of aldosterone-stimulating factor in dog kidneys
J. Clin. Invest. 41 (1962) 505-518
145. ÖRNDAL, G., B. HÖKFELT, E. LJUNGGREN, B. HOOD: Two cases of primary aldosteronism
Acta med. Scand. 165 (1959) 445-452
146. OLIVER, J. W., G. L. BRODY: Effect of prolonged hypoxia upon granularity of renal juxtaglomerular cells
Circulat. Res. 16 (1965) 83-88
147. PAGE, I. H.: Mosaik-Therapie der Hypertonie
in: Essentielle Hypertonie, ein Internationales Symposium
ed.: K. D. Bock und P. Cottier, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
148. Patienten der I. Med. Klinik und Poliklinik Mainz:
Übersichtstabellen 3, 5, 6, 8
149. PEART, W. S.: Hypertension and the kidney
Brit. Med. J., (1959) 1421-1429
150. PEART, W. S.: The function for renin and angiotensin
Recent Prog. Hormone Res. 15 (1961) 73-101
151. PEDERSEN, J., O. LINDENEG, S. FISCHER: Akut malign hypertension med secundaer aldosteronisme
Uskr. Laeger, K'hvn 126 (1964) 73-78
152. PEART, W. S.: The renin-angiotensin-system
Pharmacol. Rev. 17 (1965) 143-182
153. PERERA, G. A.: Diagnosis and natural history of hypertensive vascular disease. Amer. J. Med. 4 (1948) 416-422
154. PETERS, G.: Renal tubular effect of val-5-angiotensin II amide in rats
Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y. 112 (1963) 771-775
155. PICKENS, P. T., H. P. DUSTAN, F. M. BUMPUS, I. H. PAGE:
Measurement of plasma renin activity in
Hypertension 13 (1965) 90-96
156. PICKERING, G., W. S. PEART: Hypertension
in: Biochemical disorders in human hypertension
ed.: R. H. S. Thompson and E. J. King, 2 ed., London 1964, 243-268

157. PITCOCK, J. A., P. M. HARTROFT, L. N. NEWMARK:
Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats
and correlation with juxtaglomerular cell granulation
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 100 (1959) 868-869
158. REGOLI, D., H. BRUNNER, G. PETERS, F. GROSS: Changes in renin
content in kidneys of renal hypertensive rats
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 109 (1962) 142-145
159. RELMAN, A. S., W. B. SCHWARTZ: Effect of DOCA on electrolyte
balance in normal man and its relation to sodium chloride intake
Yale J. Biol. 24 (1952) 540-558
160. ROGERS, F. A.: Primary aldosteronism
Arch. Surg., Chicago 82 (1961) 683-695
- 160a. ROSENHEIM, M. L., E. J. ROSS, O. M. WRONG et al.: Unilateral
ischaemia due to compression of a renal artery by a phaeochromocytoma
Amer. J. Med. 34 (1963) 735-740
161. ROVNER, D. R., J. W. CONN, R. F. KNOPF, M. T. Y. HSUEH:
Renal "escape" from the sodium-retaining effect of aldosterone:
studies in primary aldosteronism and in normal subjects
J. Laborat. Clin. Med., St. Louis 60 (1962) 1013
162. ROVNER, D. R., J. W. CONN, R. F. KNOPF et al.: Nature of renal
escape from the sodium-retaining effect of aldosterone in primary
aldosteronism and in normal subjects
J. Clin. Endocr. 25 (1965) 53-64
163. SAMBHI, M. P., B. A. LEVITAN, J. C. BECK, E. H. VENNING:
The rate of aldosterone secretion in hypertensive patients with
demonstrable renal artery stenosis
Metabolism. Baltimore 12 (1963) 498-506
164. SANER, R. P., M. W. ANDERSON, R. M. SALASSA, J. T. PRIESTLEY:
Primärer Aldosteronismus kombiniert mit intestinalem Kaliumverlust
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 1471-1477
165. SCHAECHTLIN, G., D. REGOLI, F. GROSS: Bio-assay of circulating
renin-like pressor material by isovolemic cross circulation
Amer. J. Physiol. 205 (1963) 303-306
166. SCHOTTSTAEDT, M. F., M. SOKOLOW: Natural history and course
of hypertension with papill edema (malignant hypertension)
Amer. Heart J. 45 (1953) 331-362
167. SCHRÖDER, R., T. DISSMANN, W. DISSMANN: Sekundärer Aldosteronis-
mus unter dem Bild des Conn-Syndroms bei einseitiger Nierenarterien-
stenose. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 759-766

168. SCHWAB, M., R. SCHRÖDER, C. SCHATTFROH, R. M. SCHÜTZ:
Sekundärer Aldosteronismus unter dem Bilde des Conn-Syndroms bei
einseitiger Nierenarterienstenose
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 814-826
169. SKANSE, B., F. MÖLLER, K. GYDELL et al.: Observations on primary
aldosteronism
Acta med. Scand. 158 (1957) 181-192
170. SKINNER, S. L., J. W. MC CUBBIN, I. H. PAGE: Control of renin secretion
Circulat. Res. 15 (1964) 64-76
171. SLATON, P. E., E. G. BIGLIERI: Hypertension and hyperaldosteronism
of renal and adrenal origin
Amer. J. Med. 38 (1965) 324-336
172. SMITHWICK, R. H., J. H. HARRISON, L. UNGER, G. P. WHITELAW:
Surgical treatment of aldosteronism
Amer. J. Surg. 107 (1964) 178-191
173. STANBURY, S. W., A. H. GOWENLOCK, R. F. MAHLER: Interrelationship
of potassium deficiency and renal disease
An international symposium on aldosterone
ed.: A. F. Muller and C. M. O'Connor, London 1958, 155-166
174. STRONG, C. G., R. BOUCHER, W. NOWACZYŃSKI, J. GENEST:
Renal vasopressor lipid
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 41 (1966) 433-452
175. TRONCHETTI, F., R. ROMANELLI, F. MATERAZZI et al.: La fonction
cortico - surrénalienne dans l'hypertension essentielle et réno-vasculaire
Ann. endocr., Paris 26 (1965) 233-246
176. TIGERSTEDT, R., P. G. BERGMAN: Niere und Kreislauf
Skand. Arch. Physiol. 8 (1898) 223-246
177. TOBIAN, L. Jr., J. BINION: Artery wall electrolytes in renal and DCA -
Hypertension
J. Clin. Invest. 33 (1954) 1407-1414
178. TOBIAN, L., J. JÁNECEK, A. TOMBOULIAN, D. FERREIRA:
Sodium and potassium in the wall of arterioles in experimental renal
hypertension. J. Clin. Invest. 40 (1961) 1922-1925
179. TOBIAN, L. J., G. CHESLEY: Calcium content of arteriolar walls in
normotensive and hypertensive rats
Hypertension 13 (1965) 187-190

180. THURAU, K.: Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulation des Glomerulumfiltrates und der Natriumausscheidung in: Aktuelle Probleme der Nephrologie ed.: H.P. Wolff, F. Krück, Berlin-Heidelberg-New York 1966, 75-88
181. TANAKA, N.: An autopsy case of aldosteronism accompanied by unilateral renovascular hypertension in a Young child and the demonstration of juxtaglomerular granules
Acta path. Jap. 15 (1965) 21-32
182. VANDER, A. J.: Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin II. Amer. J. Physiol. 205 (1963) 133-138
183. VANDER, A. J., G. W. GEELHOED: Inhibition of renin secretion by angiotensin II. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 120 (1965) 399-403
184. VENNING, E. H., I. DYRENFURTH: Effect of Stress upon excretion of aldosterone. J. Clin. Endocr. 16 (1956) 961
185. VEYRAT, R., J. de CHAMPLAIN, R. BOUCHER, J. GENEST: Measurement of human arterial renin-activity in some physiological and pathological states
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964) 215-220
186. WAUGH, W. H.: Role of calcium in contractile excitation of vascular smooth muscle by epinephrine and potassium
Circulat. Res. 11 (1962) 927-940
187. WIEDERHOLT, M., H. STOLTE, J. P. BRECHT, K. HIERHOLZER: Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von Aldosteron, Cortison und Dexamethason auf die renale Natriumresorption adrenalektomierter Ratten.
Persönliche Mitteilung
188. WOLFF, H. P.: Aldosteron und Aldosteronismus
Klin. Wschr. 42 (1964) 712-722
189. WOLFF, H. P., D. LOMMER, M. TORBICA: Untersuchungen über das Plasmaaldosteron und den Aldosteronstoffwechsel bei Gesunden, Herz-, Leber- und Nierenkranken
Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 387-395
190. WOLFF, H. P.: Vortrag "Zur Klinischen Problematik des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems" vor der Medizinischen Gesellschaft in Mainz im Februar 1967
191. WRONG, O.: Renal potassium loss, hypertension, and unilateral renal disease. Quart. J. Med. 26 (1957) 586
192. WRONG, O.: Incidence of hypokalaemia in severe hypertension
Brit. Med. J. (1961) 419-421

193. WRONG, O.: Hyperaldosteronism secondary to renal ischaemia
in: Aldosterone, ed.: Baulieu, E. E. and P. Robel, Oxford 1964,
377-392
194. YANKOPOULOS, N. A., J. O. DAVIS, B. KLIMAN, R. E. PETERSON:
Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete
aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism
J. Clin. Invest. 38 (1959) 1278-1289
195. YENDT, E. R., W. K. KERR, D. R. WILSON, Z. F. JAWORSKI:
The diagnosis and treatment of renal hypertension: with special
reference to a case of hypertension due to stenosis of both renal
arteries. Amer. J. Med. 28 (1960) 169-187
196. ZIMMERMANN, B., W. H. MORAN, J. C. ROSENBERG et al.:
Physiological and surgical problems in the management of primary
aldosteronism. Ann. Surg. 150 (1959) 653-665

Herrn Professor Dr. S. Hänze, Oberarzt der I. Medizinischen
Klinik und Poliklinik Mainz, möchte ich für die freundliche
Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung und
Förderung bei der Verfertigung der Arbeit sehr herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 3. März 1941 wurde ich, Karl Mayer, in Mainz geboren. Im Jahre 1944 siedelte ich mit meiner Mutter wegen der häufigen Luftangriffe von Bingerbrück (Kreis Kreuznach) in das Soonwalddorf Münchwald über, wo ich vom Herbst 1947 bis Ostern 1952 die Volksschule und anschließend die mathematisch-naturwissenschaftliche Abteilung des Staatl. Gymnasiums in Bad Kreuznach besuchte. Am 2. März 1962 legte ich die Reifeprüfung ab und immatrikulierte im Mai des gleichen Jahres an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im April 1963 bestand ich die naturwissenschaftliche und im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung.

Auch in den folgenden klinischen Semestern studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und legte am 19. Dezember 1967 das Staatsexamen ab.

